

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

Année 1969 - N° 30

ASPECTS OPHTALMOSCOPIQUES
AU COURS
DES HYPERLIPIDÉMIES

Travail du Service d'Ophtalmologie du C.H.U. de Dijon
Professeur Agrégé P.G. MOREAU

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON
et soutenue publiquement le 29 octobre 1969,
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PICHON Pierre
né le 27 avril 1939
à VILLY-EN-AUXOIS (Côte-d'Or)

ASPECTS OPHTALMOSCOPIQUES
AU COURS
DES HYPERLIPIDÉMIES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

Année 1969 - N° 30

ASPECTS OPHTALMOSCOPIQUES
AU COURS
DES HYPERLIPIDÉMIES

Travail du Service d'Ophtalmologie du C.H.U. de Dijon
Professeur Agrégé P.G. MOREAU

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON
et soutenue publiquement le 29 octobre 1969,
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PICHON Pierre
né le 27 avril 1939
à VILLY-EN-AUXOIS (Côte-d'Or)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Personnel de la Faculté.

M. F. CABANNE : Doyen.

M. M. BIZOT : Assesseur.

M. J. GUYOT : Professeur honoraire.

Professeurs titulaires

Anatomie, P. BARRY.

Anatomie pathologique, F. CABANNE.

Biochimie pharmaceutique, R. TRUCHOT.

Botanique et Cryptogamie, M. BIZOT.

Chimie biologique, P. PADIEU.

Clinique chirurgicale, H. VIARD.

Clinique médicale, P. CORTET.

Clinique médicale infantile, M. ALISON.

Clinique neuropsychiatrique, J. BALLIVET.

Clinique obstétricale, F. BARON.

Histologie, Mlle G. PALLOT.

Pathologie médicale, R. PUTELAT.

Pharmacie chimique, H. TRON.

Pharmacie galénique et pharmacognosie, G. NOUVEL.

Physiologie, J. KLEPPING.

Physique, P. GAILLIARD.

Sémiologie médicale, J. BOUHEY.

Professeurs sans chaire

Médecine légale et du travail, A. MARIN.

Parasitologie, Mme Y. ROUGET.

Professeurs chargés de cours à titre permanent

Bactériologie, P. PICHAT.

Pathologie chirurgicale, J. DUBARD.

Maitres de conférences agrégés et Agrégés

Anatomie, N...

Anatomie pathologique, R. MICHIELS.

Anesthésiologie, N...

Biochimie médicale, J. DEDREUX.

Chimie générale et minérale, N...

Chirurgie générale	{	P. AUPECLE.
		F. LECLERC.
		J. SALASC.
		C. FERRY.

Dermatologie et Syphiligraphie, J.-L. CHAPUIS.

Electro-radiologie, J.-P. MABILLE.

Gynécologie et Obstétrique, J. JAHIER.

Hématologie, Immunologie, Sérologie, A. DUZER.

Hygiène, Médecine préventive et Médecine du travail, M. CARON.

Maladies infectieuses, F. DESTAING.

Médecine générale et thérapeutique, B. FRANÇOIS.

Ophtalmologie, P.-G. MOREAU (agrégé libre).

Pharmacodynamie, J. WEPIERRE.

Physiologie, N...

Physique médicale, N...

Thérapeutique, Cl. KLEPPING.

Toxicologie, B. FESTY.

Urologie, R. GAYET (agrégé libre).

Professeur associé

Gastro-entérologie-hépatologie, A. PIARD.

JURY DE LA THÈSE

Président : Monsieur le Professeur F. CABANNE.

Membres : Monsieur le Professeur L. PAUFIQUE.

Monsieur le Professeur R. PUTELAT.

Monsieur le Professeur Agrégé P.-G. MOREAU.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Son abnégation fut mon plus ferme soutien.

A MON FRÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur Louis PAUFIQUE,
Professeur de Clinique Ophtalmologique,
Ophtalmologiste des Hôpitaux de Lyon.

Le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant de venir nous juger
rejaillit sur notre jeune Faculté.

Nous le remercions vivement de nous avoir accepté dans son service
qu'il a non seulement su porter à l'avant-garde de l'ophtalmologie
mondiale, mais encore imprégner de sa profonde humanité.

A la source de son savoir, nous avons puisé un immense et inoubliable
enrichissement.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude pour sa bien-
veillance envers nous, et de notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur F. CABANNE,
Professeur d'Anatomie pathologique,
Directeur de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Il nous a enseigné avec une rare compétence l'Anatomie pathologique.

Que ce travail soit l'occasion de lui témoigner toute notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur R. PUTELAT,
Professeur de Pathologie médicale.

Il eut à cœur de nous faire partager ses connaissances d'endocrinologie.

Qu'il soit assuré de notre profond respect et de notre gratitude pour avoir accepté de juger cette thèse.

A NOTRE MAITRE.

Monsieur le Docteur P.-G. MOREAU',
Professeur agrégé,
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Il a su nous inculquer son amour de l'ophtalmologie, et suscité notre vocation.

Son enthousiasme, sa dextérité chirurgicale et son insatiable soif de chercheur nous sont un stimulant perpétuel.

Son soutien a été déterminant dans notre carrière et ne s'est jamais démenti durant les cinq années passées dans son service. Nous sommes heureux de pouvoir continuer à travailler avec lui.

Il nous a inspiré ce travail et constamment guidé avec bienveillance. Nous lui sommes particulièrement reconnaissant d'avoir su faire preuve d'un grand respect de nos idées et de notre méthode d'étude dans la rédaction de cette thèse.

Qu'il soit assuré de notre sincère attachement et de notre entière reconnaissance.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE LYON,

Monsieur le Professeur G. BONAMOUR,
Professeur de Clinique ophtalmologique,
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Nous avons eu l'honneur d'être son élève et d'apprécier ainsi l'atmosphère cordiale de ses cours, la finesse de son enseignement séméiologique et son constant souci pédagogique.

Nous lui exprimons toute notre admiration et notre respectueux dévouement.

Monsieur le Docteur R. HUGONNIER,
Professeur agrégé,
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Son accueil bienveillant nous a profondément touché. Nous avons eu le privilège de bénéficier auprès de lui d'un enseignement clinique clair et d'une technique chirurgicale élégante et toujours respectueuse de l'œil.

Nous tenons à l'assurer de notre gratitude et de notre sincère admiration.

A NOS CONFÉRENCIERS D'OPHTALMOLOGIE,

Monsieur le Docteur M.-P. RAVAUT,
Maître de Conférence agrégé,
Ophtalmologiste des Hôpitaux de Lyon.

Nous avons pu apprécier la clarté de ses cours, et son art à en faire ressortir l'essentiel.
Qu'il soit remercié pour sa bienveillante cordialité à notre égard.

Madame le Docteur M. BONNET,
Maître de Conférence,
Agrégé d'Ophtalmologie.

L'étendue de ses connaissances nous rendit ses cours passionnants.
Qu'elle veuille bien croire à notre respectueuse admiration.

Madame le Docteur M. LEQUIN,

Sa gentillesse fut le réconfort de nos débuts. Son sens clinique sut défricher pour nous l'inextricable.
Nous lui exprimons ici toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur R. ETIENNE,
Ophtalmologiste des Hôpitaux de Lyon,

dont l'érudition nous a séduit.
Nous l'assurons de notre profond respect.

Au Docteur J. CHARLEUX,

Son exceptionnelle habileté chirurgicale n'a d'égal que sa charmante humeur.

Au Docteur Ch. BARUT,

Nous aimions nous attarder à son bon sens ophtalmodynamométrique et ophtalmodynamographique ainsi qu'au plaisir de son agréable compagnie.

A Madame le Docteur S. HUGONNIER,

Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'elle nous a prodigué.

Aux Docteurs J. AUDIBERT, J. MONTIBERT, Cl. SPIRA, P. MAGNARD,

A CEUX QUI NOUS ONT ACCUEILLI AVEC AMITIÉ,

Au Docteur Luc DURAND,
Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux de Lyon.

Il a bien voulu nous faire profiter de ses solides connaissances cliniques et chirurgicales.

Nous lui souhaitons l'avenir qu'il mérite et l'assurons que sa générosité ne va pas sans reconnaissance en retour.

Au Docteur Philippe SOURDILLE,
Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux de Lyon.

Nous avons été profondément touché par son accueil.

Nous lui souhaitons un brillant avenir et l'assurons de toute notre amitié.

A Madame le Docteur A. DIDIERLAURENT,
Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux de Lyon.

Nous la remercions de sa gentillesse et lui exprimons ici notre amitié.

A nos amis Internes des Hôpitaux de Lyon,
MAUGERY, MAGNARD et FRANCK.

Au Docteur G. RIFLE,
Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux de Dijon,

A qui nous lie une longue amitié.

Il a bien voulu accepter d'être le clinicien du plus grand nombre de nos malades. Nous nous sommes constamment félicité de ce fructueux travail en équipe.

Il ne nous a pas ménagé son temps et son soutien dans l'élaboration de nombreux points délicats de cette thèse.

Qu'il en soit très chaleureusement remercié.

Au Docteur P. SEMONIN,
Assistant des Hôpitaux de Dijon.

Nous avons toujours travaillé avec profit et dans la bonne humeur avec lui. Nous lui renouvelons ici notre amitié.

Au Docteur J. CORNIBERT.

Il ne nous a jamais refusé ses conseils. Sa grande intégrité lui vaut notre estime et notre respect.

Au Docteur G. MUGNERET,

Toujours à l'affût, il découvrit le malade qui fut le point de départ de ce travail. Il sait notre amitié.

A Madame le Docteur F. COURVOISIER,

Nous estimons sa valeur et sa franchise. Nous lui exprimons notre sincère amitié.

A Mesdemoiselles les Docteurs M.-M. COSTERG et B. ROBERT,

A Monsieur le Docteur SOW,

Très amicalement.

A Messieurs L. BERTRAND et D. DESRIAUX,

Avec nos encouragements et notre amitié.

A Mademoiselle Hélène VIAL,

Nous la remercions de son accueil lors de notre séjour lyonnais.

Au personnel du Service d'Ophtalmologie de Dijon dont la contribution nous fut souvent précieuse.

Au personnel de la Clinique d'Ophtalmologie de Lyon.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE DIJON,

Externat :

- Professeur agrégé R. GAYET ;
- Docteur CHESSEBEUF ;
- Docteur J. VEILLET ;
- Professeur M. ALISON.

Internat :

- Professeur F. BARON ;
- Professeur agrégé P.-G. MOREAU.

A nos conférenciers d'Externat et d'Internat,

A nos camarades Externes, Internes et Assistants du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon.

A L'Institut CHIBRET,

Qui a généreusement mis son service bibliographique à notre disposition et ainsi permis d'accomplir en quelques jours un fructueux travail.

Et à tous ceux qui nous ont apporté leur concours dans ce travail.

INTRODUCTION

« Un aviron droit semble courbe en l'eau. Il n'importe pas seulement qu'on voie la chose, mais comment on la voit. » (Montaigne).

Ainsi en va-t-il des lésions du fond d'œil que nous rapporterons ; il n'importe pas seulement de les voir, elles sont déjà connues, mais de les voir sous une optique nouvelle. Nous proposerons dans ce travail de les rattacher à un trouble du métabolisme des lipides. Les hyperlipidémies, en effet, sont trop souvent considérées comme une pathologie d'exception, suscitant suivant les modes, enthousiasme ou indifférence. Cette démission de principe n'est plus de mise à l'heure actuelle, vouant de nombreux malades à la méconnaissance de la vraie nature de leurs troubles.

Les hyperlipidémies désignent toutes les augmentations dans le sang circulant d'une des fractions de lipides circulant à l'état physiologique, qu'il s'agisse du cholestérol et de ses esters, des triglycérides, et plus accessoirement des phospholipides et des acides gras non estérifiés.

Notre intention n'est pas de dresser ici un tableau ophtalmologique général à partir des signes jusqu'ici bien connus des hyperlipidémies, mais de démontrer l'importance de manifestations chorioretiniennes jusqu'ici méconnues dans ces affections, à partir d'observations personnelles.

A la lumière de ces observations, l'étude ophtalmoscopique nous semble susceptible de contribuer efficacement à l'étude des hyperlipidémies et de leurs parents qui ont nom athérosclérose et particulièrement diabète. Réciproquement, un certain nombre d'altérations chorioretiniennes peut très certainement tirer bénéfice de l'étude du métabolisme des lipides.

C'est dire tout l'intérêt de la question, tant pour l'ophtalmologiste que pour le généraliste.

PLAN D'ÉTUDE

Nous adopterons le plan suivant :

PREMIÈRE PARTIE : **RAPPEL SUR LES HYPERLIPIDÉMIES.**

- Chapitre I : Quelques notions sur les lipides.
- Chapitre II : Rappel clinique.
- Chapitre III : Les signes ophtalmologiques classiques.

DEUXIÈME PARTIE : **OBSERVATIONS.**

- Chapitre I : Méthodes de dosage.
- Chapitre II : Nos observations.

TROISIÈME PARTIE : **DISCUSSION.**

- Chapitre I : Considérations générales.
- Chapitre II : Relations entre hyperlipidémies et altérations du fond d'œil.
- Chapitre III : Rôle des lipides dans la rétinopathie diabétique.
- Chapitre IV : Fond d'œil, athérome et hyperlipidémies.
- Chapitre V : Appellations ophtalmoscopiques diverses et hyperlipidémies.

QUATRIÈME PARTIE : **APERÇU THÉRAPEUTIQUE.**

- Chapitre I : Moyens et indications thérapeutiques.
- Chapitre II : Résultats thérapeutiques.

CONCLUSIONS.

PREMIÈRE PARTIE

RAPPEL
SUR
LES HYPERLIPIDÉMIES

CHAPITRE I

QUELQUES NOTIONS SUR LES LIPIDES

Les quelques notions simples que nous rappellerons ici, n'ont pour but que de faciliter la compréhension des troubles du métabolisme des lipides.

I. — DÉFINITION

1° Sur le plan chimique :

Les lipides sont des esters d'un acide gras et d'un alcool.

2° Sur le plan physique :

Ils sont caractérisés par leur solubilité dans les liquides organiques (éther, chloroforme) et leur insolubilité dans l'eau : on parle d'hydrophobie.

Or, les lipides du plasma sanguin se trouvent à l'état de dissolution parfaite dans ce milieu aqueux. Machebœuf a montré que c'est grâce à leur combinaison avec les protéines que les lipides plasmatiques sont solubles dans l'eau et sont véhiculés dans le sang sous forme de lipoprotéines.

Voyons donc brièvement les caractéristiques des acides gras, des fractions lipidiques et des lipoprotéines.

II. — LES ACIDES GRAS

Ce sont généralement des mono-acides aliphatiques dont la chaîne est saturée ou non. Ils sont dits :

1° Saturés, quand ils ne comportent pas de double liaison,

2° Insaturés quand ils comportent :

a) une double liaison : ce sont les mono-insaturés ;

b) ou plusieurs doubles liaisons : ce sont les poly-insaturés.

III. — LES FRACTIONS LIPIDIQUES

Dans le sang circulant, la presque totalité des acides gras est combinée à des alcools pour former les acides gras estérifiés. Une minime fraction est libre, c'est-à-dire non estérifiée.

1° Les acides gras estérifiés (A.G.E.) participent à la formation des trois grandes fractions lipidiques :

a) Les glycérides

résultent de l'estérification d'un tri-alcool, le glycérol, par une, deux ou trois molécules d'acide gras pour former les mono, di, ou triglycérides.

Leur origine est double : exogène et endogène.

— Les glycérides exogènes sont d'origine alimentaire. Après absorption intestinale, ils sont déversés dans le sang circulant où ils s'intègrent dans les chylomicrons. Arrivés au niveau des capillaires, ces glycérides sont hydrolysés puis captés par le tissu adipeux, le foie, le cœur ou d'autres organes. Cette hydrolyse est sous la dépendance d'une lipoprotéine — lipase elle-même activée par l'héparine ; elle aboutit à la libération des acides gras libres et du glycérol :



L'épuration tissulaire des glycérides exogènes est rapide.

— Les glycérides endogènes sont d'origine hépatique. **C'est leur dosage qu'on effectue chez le sujet à jeun.** Le foie effectue leur synthèse à partir des acides gras d'une part et du glycérol ou du glycérophosphate issu du glucose d'autre part. Il les libère après inclusion dans les bêta-lipoprotéines de très basse densité (V.L.D.L.) ou pré-bêta-lipoprotéines.

Leur épuration est plus lente que celle des chylomicrons.

b) Les phospholipides
sont des associations complexes comprenant :
acides gras, alcools, acide phosphorique et des
bases azotées ou du soufre.

Leur métabolisme est lent, leur rôle encore mal
défini. Ils semblent avoir essentiellement une
activité de surface qui assure la stabilité des
lipoprotéines en solution aqueuse.

c) Les stéroïdes
sont des esters du cholestérol et d'un acide gras.

Le cholestérol libre (non estérifié) n'est pas
un lipide au sens strict du terme, mais un repré-
sentant des lipoïdes, groupe encore mal déter-
miné.

Absorbé au niveau de l'intestin, le cholestérol
arrive au foie où il est transféré aux formes de
transport que sont les alpha et les bêta-lipopro-
téines. Les besoins des différents organes en cho-
lestérol sont mal connus. Cependant, la plupart
des tissus sont capables de le synthétiser.

Son métabolisme est lent.

2° Les acides gras libres (A.G.L.)
sont l'objet d'un grand nombre de dénominations
françaises et étrangères :

- A.G.L. : acides gras libres ;
- A.G.N.E. : acides gras non estérifiés ;
- N.E.F.A. : non esterified fatty acids ;
- F.F.A. : free fatty acids ;
- U.F.A. : unesterified fatty acids.

Infime portion des lipides circulants, leur
importance métabolique est cependant capitale.
Outre leur rôle de constituants énergétiques de
la cellule, qu'ils partagent avec le sucre, ils
représentent en effet la forme de transport
moyenne des graisses.

Le processus énergétique, remarquablement
ajusté, dépend de l'utilisation de l'insuline, du
système nerveux sympathique, des catéchola-
mines, des hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes
et protéiques. En période de jeûne, 50 à 90 %
de l'énergie corporelle est fournie par les A.G.L.

Ils sont transportés dans le plasma sous forme
d'un complexe soluble avec l'albumine. Ce com-
plexe est scindé aux lieux d'utilisation tissulaire,
c'est-à-dire le foie, les muscles, le cœur. Si le
débit des acides gras libres dépasse les capacités
de combustion hépatique, ceux-ci sont trans-
formés au niveau du foie en glycérides. Ces gly-
cérides, déversées dans la circulation, sont à
l'origine d'une hyperglycémie endogène.

Le métabolisme des A.G.L. est extrêmement rapide.

25 g par heure peuvent ainsi être transportés
dans le plasma, alors que leur concentration est
de 0,02 g à 0,4 g/l.

IV. — LES LIPOPROTÉINES

En dehors des A.G.L., fixés sur l'albumine,
toutes les autres fractions lipidiques sont asso-
ciées à des globulines. En raison de leur hydro-
phobie, ces fractions doivent en effet être asso-
ciées à des protéines pour être véhiculées dans
le sang ; elles forment alors des macromolécules
nommées **lipoprotéines**.

Il existe actuellement deux méthodes essen-
tielles permettant de séparer les lipoprotéines :

1) L'électrophorèse sur papier, entrée dans
l'usage clinique courant, ou mieux, l'électropho-
rèse par addition de sérum-albumine (LEES et
HATCH), l'électrophorèse sur acétate de cellu-
lose (CHIN and BLANKENHORN), et l'électropho-
rèse sur gel d'amidon, qui permettent une
meilleure séparation. (Figure 1).

2) L'ultracentrifugation, encore réservée à cer-
tains laboratoires bien spécialisés, très coûteuse,
permet de séparer les différentes fractions sui-
vant leur densité et leur constante de flottation
exprimée en unité Svedberg (S.f.). (Figure 2.)

Ces techniques permettent de distinguer
quatre types essentiels de lipoprotéines.

1° Les chylomicrons.

Ce sont des particules de très faible densité.

$$D < 0,96 \quad (D = \text{densité})$$

$$400 < Sf < 105 \quad (Sf = \text{surface de flottation})$$

Ces particules mesurent de 0,1 à 0,5 microns.

En électrophorèse, ils ne migrent pas, restant
au point de départ.

Ils comportent, outre des protéines (0,5 à
2,5 %), des **triglycérides exogènes** qui en for-
ment la fraction essentielle, et enfin du choles-
téril et des phospholipides.

D'origine exogène, ils sont formés dans la
paroi intestinale, passent dans la circulation chy-
lifère, sont captés par le foie qui les remet en
circulation sous forme de bêta-lipoprotéines
légères (V.L.D.L.). Ils sont également captés par
le tissu adipeux et hydrolysés en libérant des
acides gras libres. **Leur vitesse d'épuration est
rapide** (10 à 15 minutes).

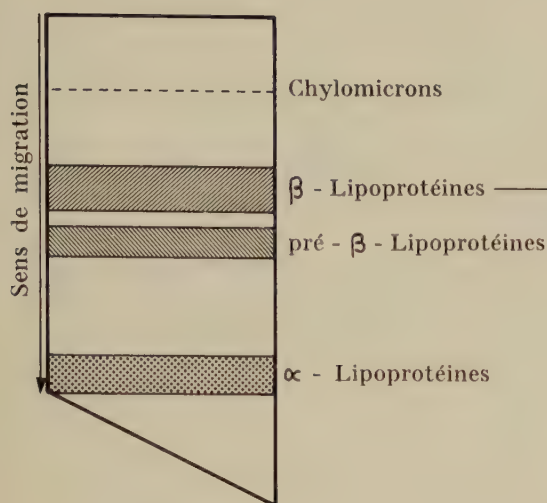


Figure 1

ELECTROPHORÈSE

Leur taux est augmenté dans le plasma lactescent des hyperlipidémies.

Les lipomicros, apparentés aux chylomicrons, sont d'origine endogène (hépatique). Ils ne peuvent en être différenciés que par certaines techniques spéciales.

2° Les bêta-lipoprotéines ou bêta-lipoprotéines lourdes (L.D.L. = low density lipoproteins) ont les caractéristiques suivantes :

$$1,006 < D < 1,063$$

$$0 < Sf < 20$$

Elles constituent le **transporteur majeur du cholestérol**, et renferment aussi des phospholipides.

Elaborées par le foie, elles passent dans la circulation sanguine, s'échangent avec différents tissus, et reviennent au foie où elles sont entièrement dégradées.

3° Les pré-bêta-lipoprotéines ou bêta-lipoprotéines légères ou V.L.D.L. (very low density lipoproteins)

— ont une densité :

$$0,93 < D < 1,006$$

Ce large spectre dépendant des proportions relatives de lipides et de protéines.

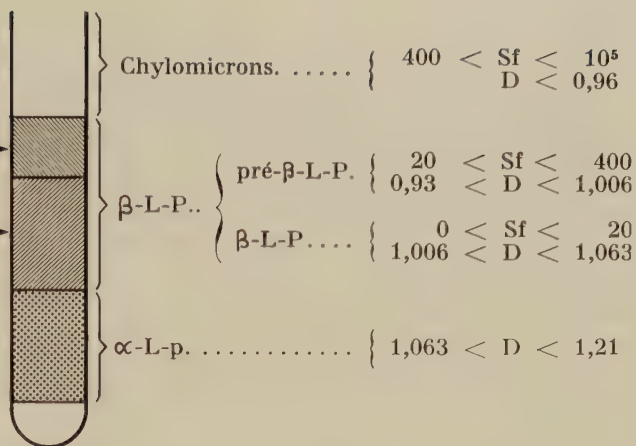


Figure 2

ULTRACENTRIFUGATION

— et leur surface de flottation est la suivante :

$$20 < Sf < 400$$

Comme l'indique leur nom, elles migrent en position pré-bêta. Remarquons à ce propos que leur situation par rapport aux bêta-lipoprotéines n'est pas la même en électrophorèse et en ultracentrifugation : situées entre bêta et alpha lipoprotéines en électrophorèse, on les retrouve entre chylomicrons et bêta-lipoprotéines dans l'ultracentrifugation du fait de leur plus faible densité (Fig. 1 et Fig. 2).

Elles transportent surtout des **glycérides endogènes**.

Elaborées par le foie, elles sont utilisées par les tissus périphériques et en particulier le tissu adipeux, après hydrolyse par la lipoprotéine-lipase.

4° Les alpha-lipoprotéines ou H.D.L. (high density lipoproteins), ont une densité

$$1,063 < D < 1,21$$

Très stables, elles sont élaborées par le foie, mais leur destinée est encore mal connue. Elles ne sont pas précipitables par l'héparine.

Elles sont essentiellement **constituées de protéines, de phospholipides et de cholestérol estérifié**.

EN RÉSUMÉ

On peut dire que les lipides, afin d'être transportés dans le sang circulant, sont fixés aux protéines formant ainsi des lipoprotéines dont on distingue quatre groupes essentiels :

1° Les chylomicrons, chargés du transport des glycérides exogènes, et d'origine alimentaire ;

2° Les bêta-lipoprotéines (L.D.L.) d'origine endogène, qui transportent le cholestérol ;

3° Les pré-bêta-lipoprotéines (V.L.D.L.) véhi-

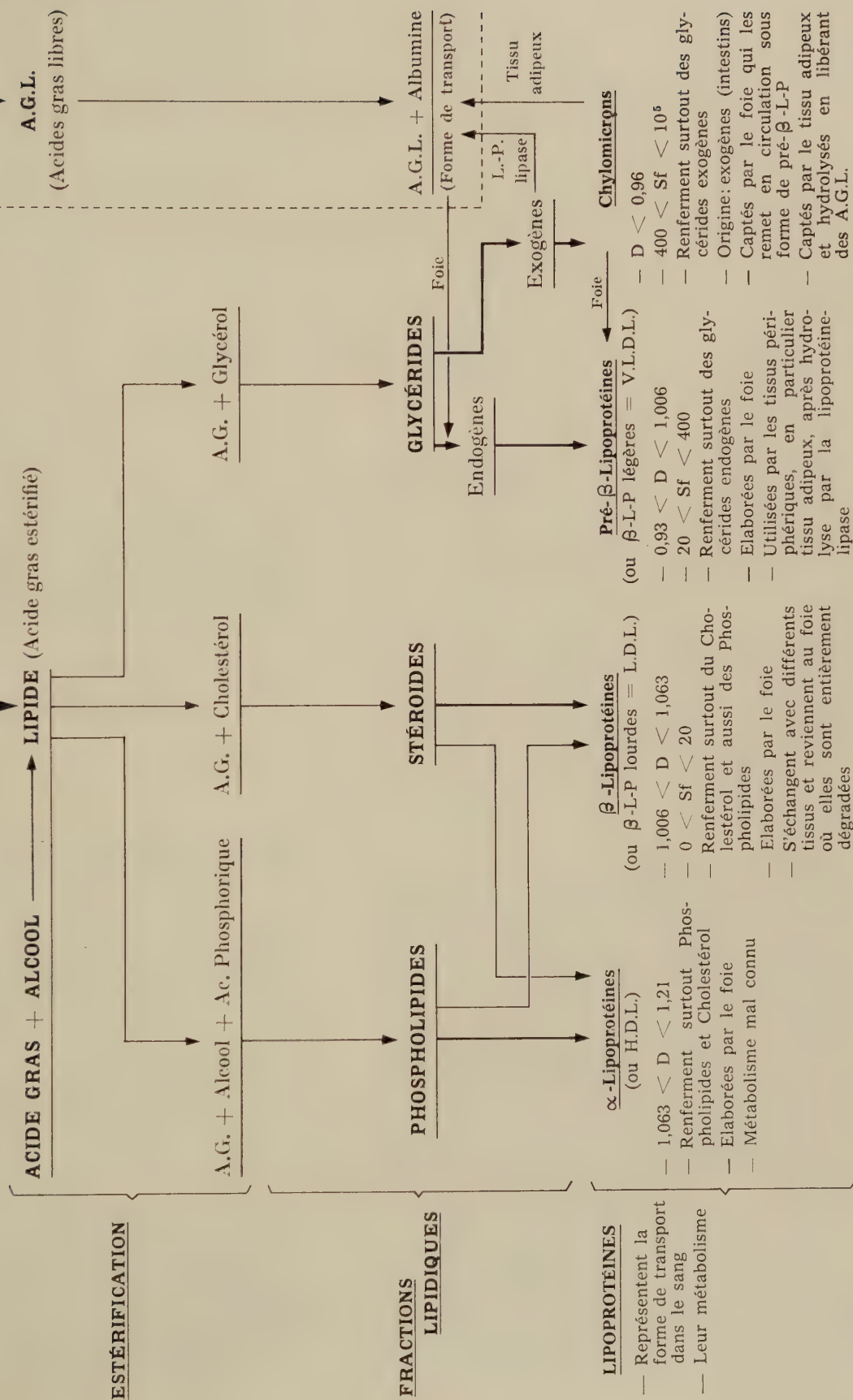
culant les glycérides endogènes, élaborées par le foie ;

4° Les alpha-lipoprotéines (H.D.L.) d'origine endogène, transportant les phospholipides et le cholestérol.

Quant aux acides gras libres (A.G.L.) ils sont transportés sous forme d'un complexe soluble avec l'albumine. Malgré leur faible représentation, ils assurent un rôle métabolique capital.

Tableau I : Les Lipides

ACIDES GRAS



CHAPITRE II

RAPPEL CLINIQUE

I. — GÉNÉRALITÉS

Volontairement succinct, ce rappel pourra paraître incomplet. Son but n'est pas d'être exhaustif, d'autres mieux que nous l'ont fait ou le feront. Il se propose simplement de remettre en mémoire les quelques notions nécessaires à la compréhension et à la discussion de notre travail.

1° La diversité des classifications proposées témoigne de leur imperfection. Elles n'ont d'autre but que d'essayer de clarifier des notions encore fluctuantes.

Parmi celles-ci, l'une des plus connues distingue :

1) les hyperlipidémies secondaires, ou associées à une maladie connue (diabète, insuffisance thyroïdienne, syndrome néphrotique, affections hépatiques et pancréatiques...).

Mieux nommées hyperlipidémies d'accompagnement, terme ne présageant pas de la relation de cause à effet entre la maladie et la perturbation lipidique, elles présentent trois caractéristiques générales :

- association à un tableau clinique évident ;
- hyperlipidémies le plus souvent mineures, avec un taux de lipides totaux inférieur à 15 g/l ;
- réversibilité sous l'effet du traitement de la maladie causale.

2) Et les hyperlipidémies primitives ou idiopathiques (J.-L. de GENNES demande de ne considérer comme secondaire une hyperlipidémie, que dans la mesure où l'on a tout fait pour affirmer qu'elle n'est pas héréditaire, car beaucoup d'hyperlipidémies d'apparence secondaire ne se développent que sur un terrain prédisposé).

Cette classification est basée sur le dosage des fractions lipidiques :

- hypercholestérolémies, à sérum clair ;
- hyperglycéridémies, à sérum lactescent ;
- et hyperlipidémies mixtes.

A la lumière des travaux modernes, elle apparaît aujourd'hui comme insuffisante dans un certain nombre de cas où elle n'apporte pas une assez grande précision, en particulier dans la démarcation entre sujets normaux et dyslipémiques, ou encore dans la détermination précise du phénotype du trouble lipidique (LOEPER).

2° Les avantages de la classification de FREDRICKSON.

Les lipides circulants ayant leur équivalent lipoprotéinique, une nouvelle classification a été proposée par FREDRICKSON, reposant en grande partie sur l'électrophorèse des lipoprotéines. Les travaux de LEES et HATCH, en 1963, ont permis une meilleure séparation électrophorétique des lipoprotéines, par adjonction, au tampon classique, de sérum albumine. Cette méthode d'électrophorèse sur papier permet la distinction des quatre types de lipoprotéines que nous avons mentionnées plus haut : chylomicrons, bêta, pré-bêta et alpha. Il existe d'autres méthodes plus ou moins simples et plus ou moins précises ; celle de LEES et HATCH est à la base des travaux de FREDRICKSON, qui divise les hyperlipidémies en 5 types :

— Type I qui est une hyperchylomicronémie ; c'est une hyperglycérémie exogène ou dépendante des graisses ;

— Type II : hyper-bêta-lipoprotéinémie ; c'est l'hypercholestérolémie « pure » avec ou sans xanthes tendineux ;

— Type III : hyper-bêta et pré-bêta-lipoprotéinémie : hyperlipidémie mixte associant hyperglycérémie et hypercholestérolémie ;

— Type IV : hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie : hyperglycérémie endogène ou induite par les hydrates de carbone.

— Type V : hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie et hyperchylomicronémie : hyperglycérémie mixte, à la fois endogène et exogène.

Nous conformant à la tendance actuelle, nous adopterons cette classification, bien qu'elle soit, elle aussi, susceptible de révisions ultérieures. Elle présente en outre de nombreux avantages.

a) Elle est simple, basée sur une méthode simple, tandis que l'ultracentrifugation, méthode longue et coûteuse n'est pas à la portée de tous les laboratoires ;

b) Elle est plus précise que celle basée sur la détermination des fractions lipidiques, permettant mieux qu'elle de distinguer les différents syndromes familiaux, et de les inclure dans un contexte génétique plus exact ;

c) Elle peut permettre de faire un diagnostic d'induction des hyperlipidémies par les graisses ou les hydrates de carbone, sans recourir à des

études diététiques prolongées souvent mal acceptées par le malade ;

d) On peut y faire entrer les formes cliniques proposées par les autres classifications ;

e) C'est surtout une classification plus universelle. Et dans ces hyperlipidémies encore en plein démembrement, il semble capital que tous parlent de la même chose en même temps ;

f) C'est enfin la méthode qui nous a paru la plus riche d'enseignements et d'interprétations dans notre travail.

La voici :

II. — ÉTUDE CLINIQUE

Les hyperlipidémies ont donc été classées par FREDRICKSON en 5 types :

A - TYPE I

1° Définition

C'est l'**hyperglycérémie** (ou « hyperlipémie ») **dépendante des graisses**, encore appelée hyperchylomicronémie, correspondant à la maladie de Bürger-Grütz. Elle est d'**origine exogène**.

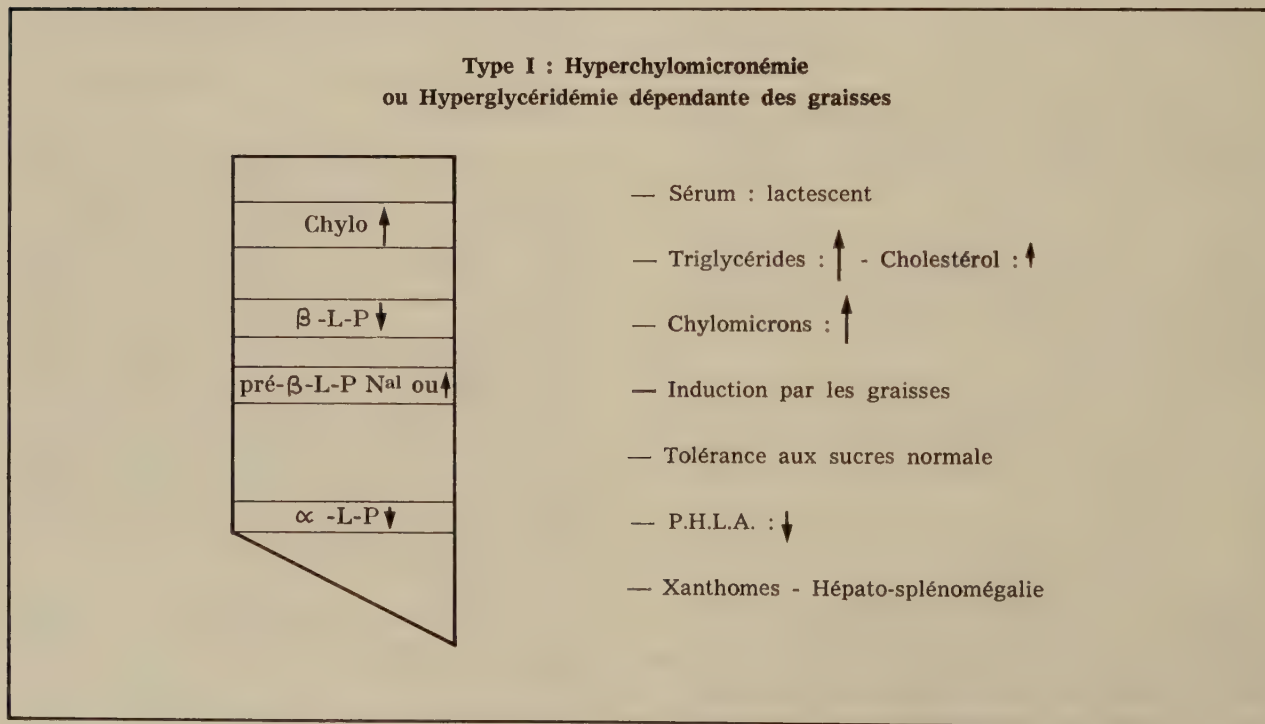


Figure 3

2° Clinique

Cette affection s'extériorise, en général, **dès l'enfance**, mais dans les formes mineures, sa reconnaissance peut être retardée à l'âge adulte.

La symptomatologie, variable en fonction de la surcharge lipidique, est particulièrement riche dans les formes majeures, néanmoins rares.

a) Les signes fonctionnels, malgré leur banalité, sont susceptibles de faire soupçonner le diagnostic.

1) Les crises douloureuses abdominales, inconstantes, peuvent s'extérioriser sous deux tableaux :

- la crise dramatique avec douleurs épigastriques de type solaire, vomissements, défense, qui peut en imposer pour une urgence chirurgicale ;
- les crises larvées, plus fréquentes s'accompagnant de pesanteur, ballonnement, nausées et même vomissements.

Calmées par le régime sans graisses, ces douleurs sont d'origine mal déterminée.

2) Deux signes moins réputés mais plus fréquents ne sont pas à négliger :

- la somnolence à recrudescence post-prandiale ;
- l'asthénie.

Ils sont remarquablement corrigés par la thérapeutique.

b) Les signes physiques sont beaucoup plus suggestifs.

1) La xanthomatose éruptive, parfois évidente, est souvent méconnue du fait de sa discrétion et de sa labilité.

- l'aspect est celui de fines élevures jaunâtres, de la taille d'une tête d'épingle ;
- elle est le siège variable, parfois disséminée sur tout le corps, et parfois localisées en des zones électives, sur le tronc, le flanc et les fesses, à la face postérieure des bras, des épaules et des cuisses.

2) L'hépatomégalie est le signe le plus fréquent,

- importante, sa consistance molle risque de la faire méconnaître ;
- variable au gré de l'hyperglycérémie, elle réalise le « foie accordéon ».

3) La splénomégalie quand elle existe, est toujours associée à l'hépatomégalie, et en dehors de tout signe d'hypertension portale.

Une erreur commune est d'attribuer cette hépatosplénomégalie à une stéatose éthylique.

Gros foie, grosse rate et xanthomes éruptifs, sont le résultat d'une captation des chylomicrons par le système réticulo-endothélial.

c) Citons deux examens complémentaires :

1) La classique lipémie rétinienne sur laquelle nous reviendrons ;

2) Et la ponction médullaire qui peut mettre en évidence des cellules réticulaires surchargées de vacuoles graisseuses leur donnant un aspect pumeux.

3° Les signes biologiques permettent de caractériser l'affection.

a) Le bilan standard est simple. Il montre :

1) La lactescence du sérum prélevé à jeun. Son intensité est variable en fonction du taux des triglycérides.

2) Les lipides totaux atteignent leurs chiffres les plus élevés dans cette forme, jusqu'à 60, 80 et même plus de 130 g/l.

3° Le cholestérol total peut rester normal mais il est souvent élevé à 4, 5, 7 g/l et parfois plus. C'est surtout le hiatus important entre ces deux fractions qui est important : dès que le chiffre des lipides totaux dépasse nettement le triple de celui du cholestérol total, c'est que l'hyperlipidémie porte sur une autre fraction que le cholestérol, et donc très ordinairement sur les triglycérides.

4) L'augmentation des triglycérides est le fait capital. C'est le **dosage direct** qui en permet la meilleure appréciation, montrant parfois des chiffres considérables de 30 ou 40 g/l. Cet examen est irremplaçable dans le dépistage des formes modérées.

b) L'électrophorèse des lipides (Fig. 3) permet une identification simple et rapide.

1) Les **chylomicrons sont massivement augmentés**, tandis que les autres éléments lipoprotéiques sont paranormaux ;

2) Les pré-bêta-lipoprotéines sont normales ou augmentées ;

3) Les alpha et bêta-lipoprotéines sont diminuées.

c) La multiplication des autres informations est alors souvent inutile quand l'identification a été faite de façon simple. Elle peut surtout

aider au diagnostic des formes mineures de la maladie, seulement dépistées à l'âge adulte.

1) La P.H.L.A. (post-heparin lipolytic activity) ou activité lipolytique post-héparine de la lipoprotéine-lipase est diminuée.

2) L'épreuve d'hyperlipémie provoquée réalisable soit à long terme, par majoration de la ration quotidienne des graisses, soit à court terme, par surcharge lipidique unique. Pour être significative, elle doit être, selon de GENNES, réservée aux formes en rémission totale ou complète.

3) Citons enfin :

- l'épreuve d'hypervitaminémie A ;
- l'ultracentrifugation, susceptible de confirmer un diagnostic hésitant ;
- la caractérisation des chylomicrons par flottaison dans un gradient de polyvinyl pyrrolidone.

4° Le diagnostic repose donc sur :

a) l'hypertriglycéridémie nettement prédominante, avec lactescence du sérum ;

b) la dépendance de l'apport alimentaire en graisses, dont la suppression doit corriger l'hyperglycéridémie, tandis que la tolérance du glucose est normale ;

c) l'électrophorèse lipidique mettant en évidence la forte augmentation des chylomicrons ;

d) et pour FREDRICKSON, sur la P.H.L.A. basse ;

e) la variabilité des signes biologiques, en particulier en fonction du régime alimentaire, est un fait capital. Les phases de rémission sont telles qu'elles peuvent amener à soupçonner une erreur de dosage.

5° L'étiologie est mal connue.

FREDRICKSON pense que l'affection est liée à un défaut de l'activité de la lipoprotéine-lipase, enzyme indispensable à l'entrée des triglycérides circulant dans les tissus, et particulièrement le tissu adipeux.

Sur le plan génétique, la transmission est héréditaire et semble se faire sur le mode récessif autosomique, ce qui expliquerait sa rareté.

6° L'évolution :

a) La menace athéromateuse doit être évoquée. Elle est cependant bien moindre que dans les formes avec hypercholestérolémie (types II et III), et moindre dans ce type I d'hyperglycéridémie dépendante des graisses que dans le type IV d'hyperglycéridémie dépendante des hydrates de carbone.

b) Les complications pancréatiques sont les plus fréquentes.

c) Les complications hématologiques sont moins courantes et de pathogénie mal connues. Ce sont essentiellement des anémies de type hémolytique.

B - TYPE II

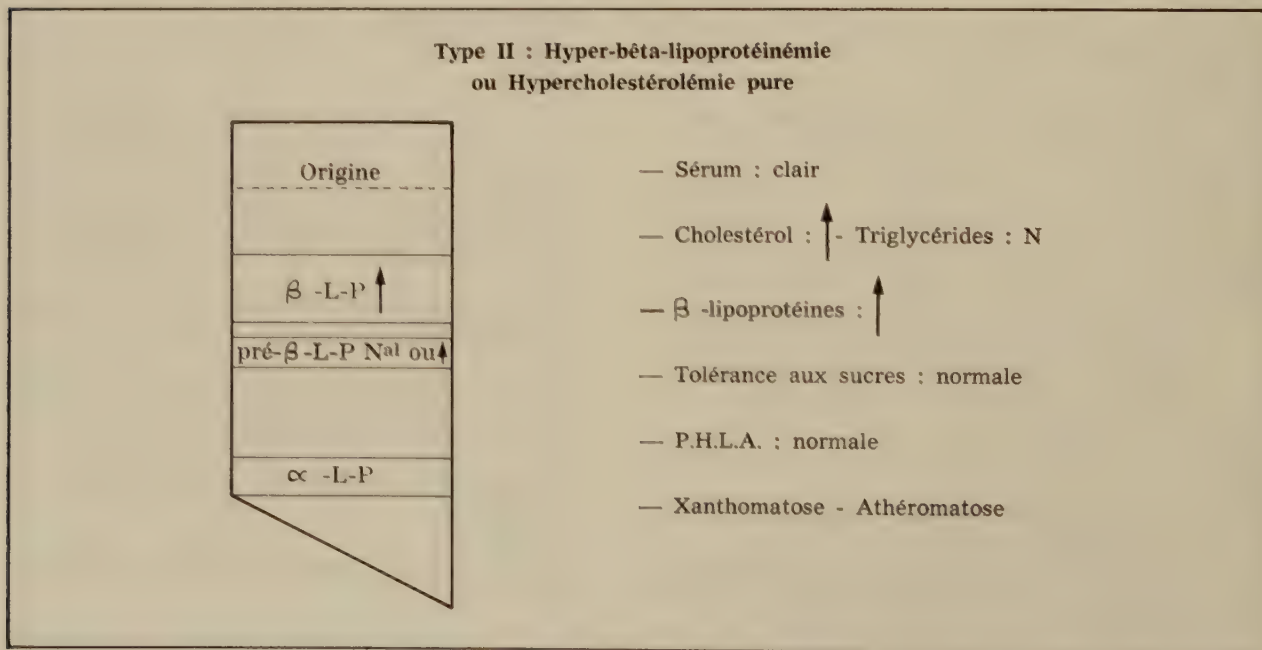


Figure 4

1° Définition :

Ce type réalise avant tout une **hypercholestérolémie** ou **hyperbétalipoprotéïnémie**.

C'est l'hypercholestérolémie familiale essentielle qui en est le représentant majeur. Il correspond également à l'hypercholestérolémie familiale sans xanthome, et à certaines formes secondaires.

2° Clinique :

L'hypercholestérolémie peut être asymptomatique. Dans un certain nombre de cas, le cholestérol peut se déposer dans les tissus se nourrissant par imbibition.

Nous prendrons pour type de description la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale, car c'est la plus typique et la plus sévère, bien qu'elle ne soit pas la plus fréquente.

a) **Les xanthomes tendineux** sont pathognomoniques. Ils siègent avec élection sur les tendons extenseurs des mains et les tendons d'Achille.

b) D'autres dépôts extra-vasculaires de cholestérol peuvent se rencontrer :

1) Les xanthomes sous-périostés solidaires du plan osseux. Les plus accessibles siègent au niveau de la tubérosité antérieure du tibia, puis sur les têtes olécrâniennes et les bases phalangiennes.

2) Les xanthomes aponévrotiques, beaucoup plus rares, se rencontrent au niveau des aponévroses palmaires et plantaires.

3) Les xanthomes cutanés :

- c'est essentiellement le xanthélasma, siégeant dans l'angle supéro-interne des paupières. Il fait partie des signes ophtalmologiques ;
- les autres xanthomes, plans ou tubéreux, sont plus rares.

4) Le gérontoxon, ou « arc sénile » de la cornée, ou arc cornéen, est un signe de choix, particulièrement chez le sujet jeune. Nous le décrirons avec l'examen ophtalmologique.

c) Les infiltrations artérielles athéromateuses. La frontière entre l'athérome simple et ses complications est des plus imprécises. J.-L. de GENNES propose de ne retenir comme signes véritables, que ceux qui répondent à de simples sténoses des troncs artériels ; l'apparition de signes fonctionnels ischémiques devant rentrer dans les complications.

3° Les signes biologiques :

a) Le bilan standard est caractéristique :

1) Le sérum est clair ;

2) **L'hypercholestérolémie est franche**. Elle est surtout prédominante : le taux des lipides totaux est en effet inférieur au triple de celui du cholestérol ;

3) Les autres fractions lipidiques sont peu perturbées :

- les phospholipides sont régulièrement mais peu élevés ;
- les triglycérides sont normaux ou légèrement élevés, mais alors de façon insuffisante pour enlever sa teinte claire au sérum.

b) L'électrophorèse (Fig. 4) montre :

1) Essentiellement une **forte augmentation des bêta-lipoprotéines**, vectrices du cholestérol ;

2) Les pré-bêta-lipoprotéines sont normales ou peu augmentées ;

c) Les autres informations sont superflues :

1) La P.H.L.A. est normale ;

2) L'ultracentrifugation a précisé que le transport du cholestérol est surtout assuré par les bêta-lipoprotéines lourdes dont la parfaite solubilité assure la limpidité du sérum malgré la surcharge lipidique. L'aspect ambré parfois rencontré correspond à une augmentation du carotène véhiculé par les mêmes lipoprotéines ;

3) La tolérance aux hydrates de carbone est normale.

4° Etiologie :

L'enquête génétique est capitale ; elle couronne l'examen, le caractère familial apportant au diagnostic la dernière caractéristique de la maladie :

a) La transmission se fait sans hiatus, de génération en génération.

b) Le mode de transmission voit s'opposer deux tendances :

- l'hérédité est autosomique, récessive, homozygote ; on l'observerait en fait surtout dans les formes majeures ;
- l'hérédité est autosomique, dominante, hétérozygote ; il conviendrait de la réserver aux formes moyennes.

La cause même de cette tare génétique reste inconnue.

5° Formes cliniques :

a) l'hypercholestérolémie familiale essentielle sans xanthome. Beaucoup plus fréquente que la X.T.H.F., cette forme est moins grave.

- l'examen clinique s'en distingue par l'absence de xanthomes ;
- l'expression biologique est identique, si ce n'est une intensité habituellement moindre de l'hypercholestérolémie ;
- la transmission génétique s'effectue sur le mode dominant autosomique. La parenté entre la X.T.H.F., qui serait la forme majeure homozygote de la maladie, et l'hypercholestérolémie essentielle sans xanthome, qui n'en serait que la forme mineure ou hétérozygote, a été suggérée par certains auteurs. Là encore l'enquête génétique est capitale.

b) les formes secondaires, ne sont le plus souvent dépistées que par un bilan biologique systématique, relevant des perturbations d'ailleurs souvent moins nettes que dans les formes essentielles. L'hyperlipidémie de type II peut être secondaire à :

1) une hypothyroïdie. L'hypercholestérolémie du myxoedème est un fait connu depuis longtemps. La grande sensibilité aux extraits thyroïdiens fait de ce traitement un test à la fois thérapeutique et diagnostique ;

2) un syndrome néphrotique ;

3) une affection hépatique. Ce sont essentiellement les syndromes cholestatiques ;

4) A titre exceptionnel, citons enfin :

- les dysglobulinémies,
- et certaines hypercalcémies.

6° L'évolution est dominée par le risque athéromateux qui est surtout l'apanage des formes essentielles familiales. La X.T.H.F. est à ce titre plus redoutable que sa parente sans xanthome, car les complications sont plus précoces et plus fréquentes. Leur localisation habituelle dans les zones vitales rend ces complications d'autant plus redoutables, qu'il s'agisse :

- de complications cardiaques,
- de complications vasculaires cérébrales,
- ou d'artérite des membres inférieurs.

7° Le diagnostic repose donc :

a) sur les signes cliniques quand ils existent :

- xanthomatose,
- complications athéromateuses ;

b) sur l'enquête génétique ;

c) sur l'expression biologique :

1) C'est une hyperlipidémie

— à sérum clair,

— où l'hypercholestérolémie est nettement

$$\text{prédominante : } \frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides totaux}} > \frac{1}{3}$$

2) l'électrophorèse montre qu'il s'agit d'une hyperbétalipoprotéïnémie.

C - TYPE III

1° Définition : (Fig. 5).

C'est une **hyper-bêta et pré-bêta-lipoprotéïnémie**. C'est l'**hyperlipidémie mixte** associant hypercholestérolémie et hyperglycérémie. Cette forme particulière a été individualisée grâce au dosage de plus en plus fréquent des triglycérides et grâce à la pratique de l'électrophorèse sensibilisée. C'est dire que sa reconnaissance est récente, qu'elle a longtemps été confondue avec les hypercholestérolémies pures et qu'elle semble promise à un bel avenir.

2° Clinique :

L'expression clinique en est souvent pauvre ; elle peut participer de l'hypercholestérolémie ou de l'hyperglycérémie.

a) Les complications cardio-vasculaires précoces et souvent graves peuvent la résumer.

b) Les xanthomes peuvent prendre :

- le mode tendineux et tubéreux,
- parfois le mode éruptif,
- ou même le type de xanthomes palmaires, sous forme de dépôts jaune-chamois au niveau de la paume des mains ou du bout des doigts.

c) Xanthélasma et gérontoxon sont de rencontre très rare.

3° Les signes biologiques, là encore, en restent la pierre de touche.

a) Le bilan standard révèle :

1) une augmentation des lipides totaux ;

2) une **hypercholestérolémie instable**, souvent modérée, inférieure au 1/3 du chiffre des lipides totaux ;

3) une **hyperglycérémie** qui a les mêmes caractères, pouvant parfois dépasser les chiffres du cholestérol, de façon transitoire ;

**Type III : Hyper-bêta et pré-bêta-lipoprotéinémie
ou Hyperlipidémie mixte**

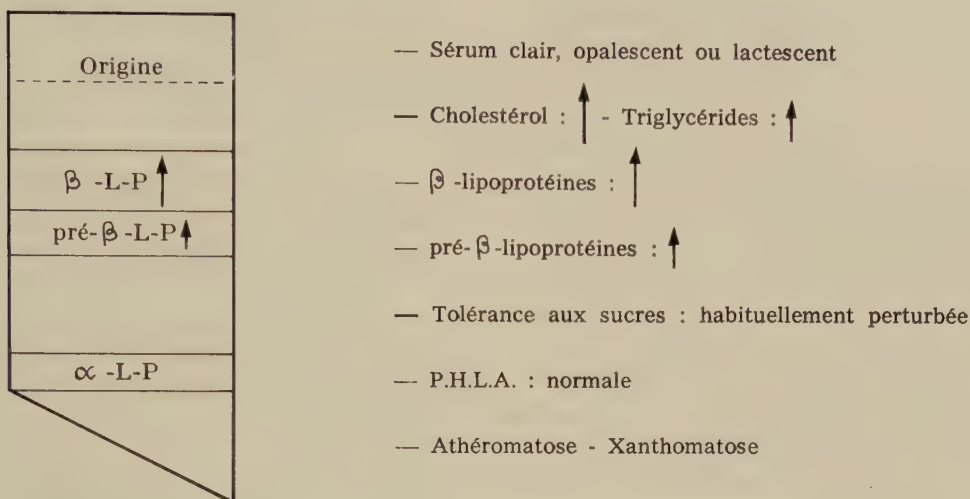


Figure 5

4) le sérum peut être clair, opalescent, voire lactescent selon le chiffre des triglycérides.

b) L'électrophorèse (Fig. 5) montre :

- 1) une **augmentation des bêta-lipoprotéines** ;
- 2) ainsi qu'une **augmentation des pré-bêta-lipoprotéines**.

Mais le diagramme électrophorétique peut prendre deux aspects (FREDRICKSON), (LOEPER) :

- dans le premier cas, les deux bandes sont intenses et distinctes. Il pourrait s'agir d'une variante du type II ;
- dans le second cas, elles fusionnent en une large bande uniformément colorée (broad-bêta de FREDRICKSON).

Aussi l'ultracentrifugation apparaît-elle d'un grand secours dans la détermination exacte de ce type III.

c) Les autres informations :

- 1) L'ultracentrifugation montre l'existence de bêta-lipoprotéines anormales de très faible densité. Elles seraient à la fois plus volumineuses et plus légères que les bêta-lipoprotéines lourdes, associant une densité inférieure à 1,019 et une $S_f > 12$.

- 2) La P.H.L.A. est normale.

3) La tolérance aux hydrates de carbone est habituellement altérée.

4° Etiologie :

a) La forme familiale est la plus fréquente et la plus intéressante. Là encore, l'étiologie fait appel à la transmission héréditaire, dont le caractère récessif ou dominant n'est pas encore clairement démontré.

Plus que les autres, elle apparaît comme dépendante des circonstances environnantes telles que les excès alimentaires et la sédentarité. La relative fréquence des diabètes retrouvés dans la famille et la fréquence d'une tolérance anormale aux sucres, a fait rapprocher ces états des hyperglycémies dépendantes des hydrates de carbone ou type IV (WAREMBOURG), (de GENNES), (LOEPER). FREDRICKSON a suggéré que ce type III pourrait représenter l'addition d'un gène diabétique au type II. Ces perspectives d'apparement restent à préciser.

Il faut cependant souligner que la formule associant hypercholestérolémie et hyperglycémie est retrouvée dans toute la fratrie, et non tour à tour l'une ou l'autre de ces surcharges. Aussi est-il logique de conserver pour le moment à cette forme son entité.

b) Des formes secondaires, rappelons simplement que la formule mixte peut se rencontrer :

- 1) dans les syndromes néphrotiques,
- 2) dans certaines affections hépatiques,
- 3) ou encore dans les pancréatites chroniques.

5° L'évolution est dominée par le risque de complications cardio-vasculaires, qui peuvent d'ailleurs en représenter la seule expression clinique.

La fréquence et la gravité de cette association amène à considérer de façon attentive l'importance d'un diagnostic précis dont découle un traitement approprié.

6° Le diagnostic de cette forme est donc souvent délicat.

a) Il peut être orienté :

1) par les complications athéromateuses précoces ;

2) par une enquête génétique.

b) Il repose sur les signes biologiques.

D - TYPE IV

1° Définition :

C'est une **hyper-pré-bêta-lipoprotéïnémie**. On l'appelle **hypertriglycéridémie** ou **hyperlipémie endogène**, ou **induite par les hydrates de carbone**.

2° Clinique :

Cette affection est découverte chez l'adulte. Son expression clinique est celle, commune, des hyperglycéridémies. Nous ne ferons que rappeler les signes les plus courants :

- Accès de douleurs abdominales, avec ou sans pancréatite,
- Xanthomes éruptifs,
- Hépatosplénomégalie,
- Eventuellement lipémie rétinienne.

Auxquels il faut ajouter deux signes particuliers :

- une obésité habituelle,
- l'existence d'un diabète patent ou plus souvent latent, dont le diagnostic reposera sur les examens biologiques.

3° Les signes biologiques font porter le diagnostic :

a) Le bilan standard met en évidence :

1) l'opalescence du sérum prélevé à jeun, plus ou moins marquée ; elle peut être absente ou aller jusqu'à la lactescence ;

2) les **triglycérides sont augmentés de façon importante et prédominante** ;

3) le cholestérol et les phospholipides ont un taux normal ou augmenté, mais, dans ce cas, de

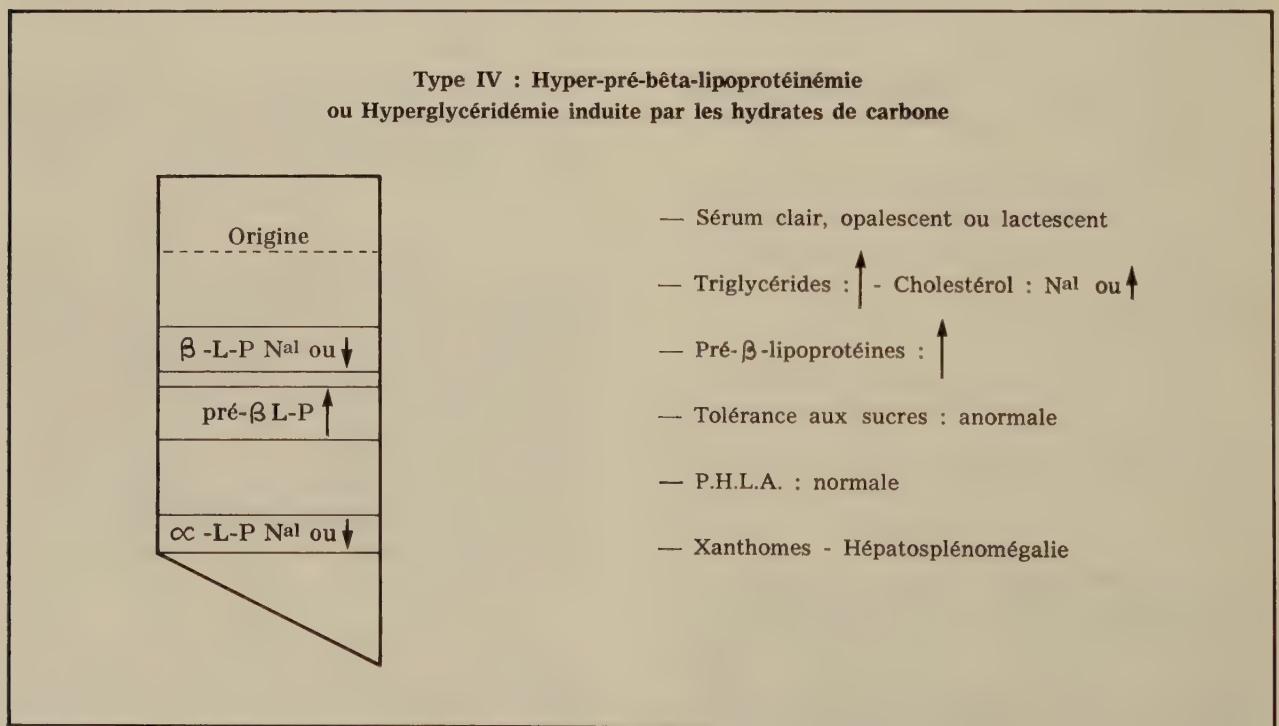


Figure 6

façon bien moins importante que les triglycérides.

b) Le profil électrophorétique est le suivant :

1) **augmentation massive des pré-bêta-lipoprotéines**, véhiculant des lipomicros, d'origine endogène et probablement hépatique ;

2) les alpha et bêta-lipoprotéines sont fonction du degré d'hyperlipidémie, et habituellement basses ;

3) les chylomicros sont quasi absents.

c) D'autres examens sont importants et peuvent faire porter le diagnostic en l'absence d'électrophorèse :

1) le critère de la dépendance alimentaire aux hydrates de carbone est encore, malgré sa longueur d'étude, l'un des meilleurs tests. Il met en évidence l'effondrement des triglycérides avec la suppression des sucres, et leur réinduction sous charge glucidique ;

2) **les perturbations du métabolisme des hydrates de carbone** sont d'intensité variable :

- c'est rarement un diabète au stade d'acido-cétose ;
- c'est le plus souvent un diabète gras, patent ou latent, décelé seulement par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Parfois des épreuves plus poussées sont nécessaires, telles que l'étude des A.G.L. et de l'insulinémie sous hyperglycémie provoquée, ou que le test au tolbutamide.

4° Etiologie :

a) Les formes familiales semblent actuellement admises par de nombreux auteurs (FREDRICKSON), (de GENNES). La tare se transmettrait :

— sur un mode récessif autosomique pour les franches hyperlipidémies, correspondant à l'état homozygote,

— et sur un mode dominant pour les anomalies lipidiques mineures correspondant à l'état hétérozygote.

Ce type de transmission reste cependant à préciser.

b) Au cours du diabète, le problème reste des plus mal élucidés ; où est en effet la frontière entre hyperlipidémies dites secondaires au diabète, et hyperlipidémies dites familiales, induites par les hydrates de carbone ?

Les interrelations sont très fréquentes entre hyperlipidémie et diabète, cependant les rapports

de causalité éventuels entre ces deux types d'anomalies n'ont pu être établis avec certitude. Diverses hypothèses à ce propos ont vu le jour, que nous ne ferons que citer (GUY-GRAND) :

1) La maladie diabétique est la cause première, et l'anomalie lipidique une simple conséquence. C'est la plus répandue. Son mécanisme n'est en fait prouvé de façon précise que dans l'acido-cétose insulino-prive : il suffit de la guérir par l'insuline pour voir s'effondrer le taux des acides gras libres.

2) A l'inverse, certains auteurs pensent que la dyslipémie est la cause première. Elle serait à l'origine d'une résistance à l'action de l'insuline au niveau du tissu adipeux. C'est l'hypothèse de HALES et RANDLE. Séduisante pour le diabète gras, cette théorie ne peut tout expliquer à l'heure actuelle.

3) Enfin pour d'autres auteurs, les rapports diabète-dyslipémie seraient la conséquence de facteurs prédisposants communs, soit d'ordre génétique, soit d'ordre environnement et acquis, soit les deux à la fois (GUY-GRAND).

c) Au cours de circonstances diverses enfin on peut observer ce type d'hyperglycémie :

- pancréatites aiguës ;
- alcoolisme, le mécanisme en est mal connu ;
- glycogénoses, hypercalcémies, hypothyroïdies, syndromes néphrotiques, dysglobulinémies ;
- enfin une telle hyperlipidémie peut se développer chez les femmes qui prennent des progestatifs.

5° L'évolution est assez semblable à celle du type I. Le risque athéromateux y semble plus fréquent, mais moins que dans le type II ou le type III.

6° Le diagnostic sera donc porté :

- a) sur les signes biologiques ;
- b) sur les anomalies du métabolisme des hydrates de carbone :

1) dépendance de l'apport alimentaire en sucres ;

2) diabète patent ou latent le plus souvent.

E - TYPE V

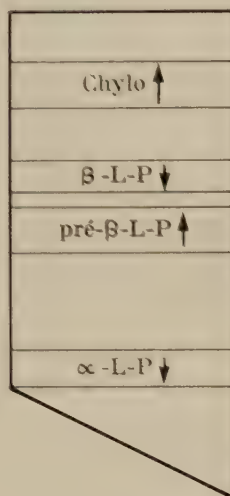
Ce type semble rare. Nous nous bornerons donc à en rappeler les caractéristiques essentielles.

1^{re} Définition :

C'est à la fois une **hyper-pré-bêta-lipoprotéi-**
némie et une **hyperchylomicronémie**.

C'est une **hyperglycérémie mixte** associant une surcharge en lipomicros et en chylomicros. Elle est donc à la fois **endogène** et **exogène**, associant un trouble du type I à un trouble du type IV.

**Type V : Hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie
et Hyperchylomicronémie ou Hyperglycérémie mixte**



— Sérum : opalescent ou lactescent

— Triglycérides : ↑ - Cholestérol : ↑

— Chylomicros : ↑

— Pré-β-lipoprotéines : ↑

— P.H.L.A. : normale ou ↓

— Tolérance aux sucres : anormale

(Inductible par les graisses et les hydrates de carbone)

— Xanthomes - Hépatosplénomégalie

Figure 7

2^{re} Clinique :

Cette affection peut être découverte chez les sujets jeunes, volontiers obèses et présentant les caractéristiques des hyperglycérémies :

- douleurs abdominales,
- xanthomes éruptifs,
- hépatosplénomégalie,
- lipémie rétinienne.

Outre l'obésité, un diabète est fréquemment retrouvé. L'incidence athéromateuse ne semble pas très fréquente.

3^{re} Etiologie :

a) C'est une maladie primitive, familiale, le plus souvent. Le mode de transmission n'est pas encore clairement connu.

b) Des formes secondaires ont été décrites :

- au cours de pancréatites,
- à la suite d'intoxication alcoolique,
- ou dans un diabète non contrôlé ; dans ce

cas, l'insuline est susceptible d'apporter une amélioration des troubles lipidiques.

4^{re} La caractérisation de l'affection :

a) se fera éventuellement à partir des signes cliniques : essentiellement xanthomatose éruptive ;

b) elle repose sur les signes biologiques.

1) Le bilan standard montre :

- un sérum lactescent ou opalescent,
- une augmentation importante et prédominante des triglycérides,
- tandis que le cholestérol est peu augmenté.

2) L'électrophorèse dépiste :

- une **augmentation importante des chylomicros** ;
- une **hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie** ;
- alpha et bêta-lipoprotéines sont diminuées.

Il y a donc surcharge en chylo et en lipomicros : c'est une hyperglycérémie mixte, à la fois exo et endogène.

c) les épreuves dynamiques enfin montrent la double dépendance habituelle :

- aux hydrates de carbone,
- et aux graisses.

F - FORMES « FRONTIÈRES »

A la frontière de ces cinq types de base, quelques formes n'ont pas encore reçu leur visa définitif. Citons :

1° La pré-bêta-lipoprotéïnémie normotriglycéridémique qui doit sa première description et son nom de baptême à LOEPER et ses collaborateurs. Il s'agit d'une surcharge isolée en pré-bêta-lipoprotéine, coexistant avec des taux normaux de

triglycérides, de cholestérol et de lipides totaux. Le risque athéromateux y serait assez important.

2° Le syndrome dit de ZIEVE, du nom de cet auteur, est d'authenticité discutée. Survenant chez les alcooliques chroniques, il associe :

- ictère,
- anémie hémolytique,
- hyperlipidémie.

Il s'agit le plus souvent d'hypertriglycéridémies mixtes, à la fois exogènes et endogènes, parfois associées à une élévation du taux de cholestérol et des phospholipides.

Ce trouble régresse avec la fin de l'intoxication.

EN RÉSUMÉ

FREDRICKSON a proposé une classification des hyperlipidémies basée non seulement sur la détermination des lipides sériques, mais aussi sur leurs formes de transport que sont les lipoprotéines, grâce à une méthode simple d'électrophorèse sur papier. Bien que sujette à révisions, cette nomenclature semble actuellement la plus fertile. Elle distingue cinq types d'hyperlipidémies :

- **Type I** : Hyperchylomicronémie = hyperglycéridémie exogène ou dépendante des graisses.
- **Type II** : Hyper-bêta-lipoprotéïnémie =

hypercholestérolémie « pure », avec ou sans xanthomes tendineux.

— **Type III** : Hyper-bêta et pré-bêta-lipoprotéïnémie = hyperlipidémie mixte, associant hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie.

— **Type IV** : Hyper-pré-bêta-lipoprotéïnémie = hyperglycéridémie endogène ou induite par les hydrates de carbone.

— **Type V** : Hyper-pré-bêta-lipoprotéïnémie et hyperchylomicronémie = hyperglycéridémie mixte, à la fois endogène et exogène.

CHAPITRE III

LES SIGNES OPHTALMOLOGIQUES CLASSIQUES

Toute hyperlipidémie est susceptible d'atteindre, à des degrés divers, l'œil ou ses annexes. Nous réservons cette place à part aux signes ophtalmologiques connus, d'une part pour souligner que le bilan correct d'une hyperlipidémie ne saurait se dispenser d'un examen ophtalmologique, et d'autre part pour n'avoir plus à y revenir.

1° Le xanthélasma.

Se rencontre essentiellement dans les hypercholestérolémies, surtout avec, mais aussi sans xanthomes, et encore dans les hyperlipidémies mixtes, c'est-à-dire dans le type II et dans le type III.

C'est néanmoins un signe facultatif et non spécifique, car il peut se voir dans d'autres contextes, en dehors de toute hyperlipidémie.

— Il occupe en général les paupières des deux côtés, dans l'angle supéro-interne, d'où il progresse en fer à cheval autour de la commissure interne, puis enveloppe les paupières « en lunette ».

— De couleur jaune-cireuse, il est plan, son bord légèrement en saillie sur la bordure avoisinante.

— Il peut être le premier signe en date du type II.

2° Le gérontoxon ou « arc sénile » de la cornée est un signe relativement fréquent des hyperlipidémies.

a) Banal au-delà de 50 ans, en dehors de toute perturbation décelable du métabolisme des lipides, il est d'autant plus suggestif qu'il apparaît à un âge plus précoce.

Le terme d'arc cornéen ne présupposant pas de l'âge du malade, serait d'ailleurs préférable aux

termes usuels de gérontoxon ou d'arc sénile, voire de « gérontoxon juvénile ».

b) Les formes d'hyperlipidémies où il est classiquement décrit sont les hypercholestérolémies, et plus dans le type II d'hypercholestérolémie pure, que dans le type III mixte. Le préjugé qui en fait l'apanage des hypercholestérolémies doit d'ailleurs être abandonné. En effet FINLEY, BERKOWITZ et CROLL étudiant le métabolisme des lipides chez 20 sujets jeunes, présentant un arc cornéen, de 27 à 37 ans, ont découvert dans chaque cas une hyperchylomicronémie (type I), alors que la détermination du taux de cholestérol est dans leur statistique moins significative. Nous l'avons nous-même fréquemment rencontré dans les types I et IV qui sont des hypertriglycéridémies.

c) Il se présente comme une mince bande grisâtre, concentrique au limbe, mais toujours séparée de lui par une étroite couronne de tissu transparent, connue sous le nom d'intervalle lucide de Vogt. Il débute en deux hémicroisants, supérieur et inférieur, puis devient progressivement circulaire. La bilatéralité de cette affection est de règle.

d) Les lipides entrant dans la composition de cet arc cornéen sont essentiellement le cholestérol total et estérifié, tandis que les modifications en quantité de phospholipides et de triglycérides sont moins souvent observées (ANDREWS). BONNET, PAUFIQUE et BONAMOUR avaient déjà mis en évidence des cristaux de cholestérine en 1934.

e) La pathogénie en est mal connue. On fait intervenir une augmentation de la perméabilité des parois capillaires pour les lipides, l'existence d'une hyperlipidémie étant nécessaire à sa formation chez les sujets jeunes.

3° La lipémie rétinienne.

a) Son aspect est très caractéristique : au fond d'œil, sur un champ rétinien rose pâle, artères et veines se confondent en une coloration beige. La pupille est de teinte crémeuse ou gris-brunâtre.

b) L'atteinte est toujours bilatérale et symétrique.

c) La fonction visuelle reste habituellement normale.

d) Ce signe traduit de façon quasi pathognomonique la teneur excessive du sang en triglycérides, mais il est inconstant. Il apparaîtrait pour un taux de lipides supérieur à 35 g/l et disparaîtrait en-dessous de 25 g/l. Il ne fut longtemps décrit que dans le diabète non traité, comme annonciateur de coma dans 80 % des cas. Cependant, toute hypertriglycéridémie (types I, IV ou V) est susceptible d'entraîner cette anomalie, seule l'importance du taux des triglycérides semblant intervenir.

e) Diverses pathogénies ont été proposées devant l'inconstance de ce signe :

- simple lactescence du sérum pour les uns ;
- imprégnation des parois vasculaires pour les autres, comme en témoigneraient certains examens anatomo-pathologiques ;
- ou encore nature des chylomicrons véhiculés.

Ce problème, en tout cas, mériterait d'être approfondi.

4° Le courant granuleux veineux rétinien pathologique a été mis en exergue par THOMAS et collaborateurs.

a) Il s'agit d'une fragmentation de la colonne sanguine dans les veines de la rétine, apparaissant sous la pesée dynamométrique. Pratiquement inexistant chez le sujet jeune et normal, ce phénomène est plus fréquent chez l'adulte et surtout le sujet âgé. Normal pour une pesée dynamométrique supérieure aux 2/3 de la pression différentielle ophtalmique, il devient pathologique pour une pesée inférieure aux 2/3 de cette pression.

b) Ce phénomène a été décrit par les auteurs précités dans la maladie de Bürger-Grütz (type I). Mais il n'en est nullement pathognomonique puisqu'il existe dans certaines dysglobulinémies (maladie de Waldenström, myélome multiple) où il est plus connu, et qu'il peut être retrouvé dans la grossesse, parallèlement à des perturbations électrophorétiques.

c) Sa pathogénie est mal connue. Mais il persiste jusqu'à un taux lipidique d'environ 15 g/l, alors que la lipémie rétinienne a disparu. Son apparition nécessite une pression dynamométrique de plus en plus forte au fur et à mesure que le taux des lipides baisse.

5° Le synchisis scintillant et la hyalite astéroïde (Planche III, photo n° 3) ont parfois été rapportés à un trouble du métabolisme des lipides.

a) L'aspect est celui d'une myriade d'opacités blanches suspendues dans le vitré, sphériques, et qui, dans la hyalite astéroïde, ne déposent pas dans le bas-fond vitréen à la différence de ce qu'on peut observer dans le synchisis scintillant. Il s'agirait de la même affection dont le premier stade serait la hyalite astéroïde et le second le synchisis (BARD).

b) Ces cristaux sont dus à des précipités de lipides, essentiellement cholestérol, avec du carbonate de calcium.

c) L'association avec le diabète et une augmentation du taux de cholestérol semble une éventualité fréquente (AGARWAL), (BARD).

Cependant une étude plus poussée semble nécessaire pour déterminer de façon précise l'anomalie lipidique en cause.

6° La mesure de la pression de l'artère centrale de la rétine a sa place, non seulement dans le dépistage des complications vasculaires cérébrales, mais encore parce que son augmentation accompagne et peut même précéder celle de la tension artérielle humérale.

Soulignons ici son rôle de premier plan dans la détection précoce et les indications opératoires des sténoses carotidiennes, dont de GENNES et MAUNAND ont souligné la fréquence au cours des hypercholestérolémies familiales (type II).

7° L'examen de la conjonctive ne semble pas jusqu'ici avoir suscité grand intérêt dans les hyperlipidémies, les anomalies vasculaires étant réputées variables et difficilement interprétables, tandis que le courant granuleux parfois noté au cours des hyperglycéridémies paraît moins digne d'intérêt que celui observé au fond d'œil ou que la lipémie rétinienne.

La possibilité de l'étude « in vivo » des angiopathies n'est peut-être pas à négliger cependant dans des maladies à complications vasculaires si importantes. Mais cette indifférence peut fort bien s'expliquer quand on dispose de la séméiologie incomparablement plus riche qu'apporte l'examen du fond d'œil.

8° L'examen du fond d'œil, jusqu'ici, se bornait pourtant le plus souvent à relever les signes d'athérome chez des malades arrivés au stade

des complications, heureux de retrouver parfois la célèbre mais rare lipémie rétinienne.

EN RÉSUMÉ

Parmi les signes ophtalmologiques jusqu'alors décrits au cours des hyperlipidémies :

a) Trois sont très évocateurs et bien connus :

1) Le xanthélasma, surtout rencontré dans les hypercholestérolémies, mais non spécifique ;

2) L'arc cornéen, particulièrement chez les sujets jeunes ; surtout rapporté aux hypercholestérolémies, il n'en est pas l'apanage et peut aussi bien exister dans les hyperglycéridémies ;

3) La lipémie rétinienne, quasi pathognomonique d'une hyperglycérémie. On pourrait en

rapprocher le courant granuleux veineux pathologique, cependant bien moins caractéristique.

b) Les autres sont moins bien étudiés, ainsi en va-t-il :

1) du synchisis étincelant et de la hyalite astéroïdes ;

2) de la mesure systématique de la pression de l'artère centrale de la rétine ;

3) de l'examen conjonctival.

c) Quant à l'étude des manifestations chorio-rétiniennes du fond d'œil, elle a jusqu'ici végété dans une injuste méconnaissance.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

CHAPITRE I

MÉTHODES DE DOSAGE

Pour parler d'hyperlipidémie, il faut pouvoir se référer à des chiffres normaux valablement établis. La plupart des auteurs insistent sur l'importance des méthodes de dosage et la nécessité de définir, pour une technique donnée, la zone de normalité. Les valeurs normales doivent elles-mêmes être intégrées dans une population déterminée, puisque le taux des lipides est influencé par le niveau de vie et les habitudes alimentaires. C'est pourquoi on peut noter une certaine variation dans les chiffres proposés d'un auteur à l'autre.

A chaque méthode sont attachés des chiffres de référence, mais afin d'asseoir avec certitude un diagnostic essentiellement basé sur des examens biologiques, nous avons entrepris la constitution d'un groupe de sujets témoins. Il s'agit de 14 sujets, dont 10 sont âgés de moins de 30 ans, exempts de toute tare et le plus souvent hospitalisés pour une cause oculaire accidentelle. Les dosages ont été pratiqués après douze heures de jeûne et en dehors de toute modification de régime.

Voici donc les méthodes employées et les chiffres considérés comme normaux :

I. — LIPIDES TOTAUX

1° Méthode :

Il s'agit d'un dosage par photométrie selon la méthode de ZÖLLNER et KIRSCH.

2° Valeurs normales :

4 g à 7,70 g/l. Nous n'avons retenu comme pathologiques que les chiffres supérieurs à 8 g/l.

II. — CHOLESTÉROL

1° Méthode :

Le cholestérol total est dosé par colorimétrie, selon la méthode de SEARCY et BERGQUIST.

Le cholestérol libre est dosé selon la même méthode après précipitation et centrifugation du cholestérol estérifié.

2° Valeurs retenues comme normales :

Cholestérol total = 1 g à 2,60 g/l, dont approximativement 33 % est libre et 66 % estérifié.

Le chiffre de 2,60 g/l, volontairement élevé, tient compte des variations en fonction de l'âge.

Le rapport cholestérol total est normalement

$$\frac{\text{cholestérol total}}{\text{lipides totaux}} < \frac{1}{3}$$

Autant que le chiffre absolu du cholestérol, il convient de retenir ce rapport. De même que la T.A.C.R. ne prend toute sa valeur que confrontée au chiffre de la tension artérielle humérale, de même au cours des hyperlipidémies, le chiffre du cholestérol doit-il être confronté à celui des lipides totaux. Si par exemple,

$$\frac{\text{cholestérol total}}{\text{lipides totaux}} > \frac{1}{3}$$
, il s'agit d'une hypercholestérolémie prédominante.

III. — PHOSPHOLIPIDES

1° Méthode :

Il s'agit encore d'un dosage colorimétrique (WACHTER), (PEZOLD), (SCHETTLER), (BROCK et Coll.).

2° Valeurs normales :

1,30 g à 2,50 g/l.

IV. — ACIDES GRAS LIBRES

1° Méthode :

Il s'agit d'un dosage colorimétrique selon la méthode de DOLE et MEINERTZ.

2° Les valeurs sont exprimées en mEq/litre. Elles s'étalent de 0,3 à 0,6 mEq/litre.

V. — TRIGLYCÉRIDES

1° Méthode de dosage direct :

C'est évidemment la méthode de choix ; elle seule permet de connaître avec précision le taux des triglycérides ; elle est irremplaçable pour dépister les petites hypertriglycéridémies. Seuls quelques rares sujets parmi nos premiers malades, non revus pour pratiquer un nouveau bilan, n'ont pu bénéficier de ce dosage direct ; nous avons alors eu recours à des méthodes d'approximation indirecte.

La technique de VAN HAENDEL et ZILVERSMIT a été le plus couramment employée.

Il existe maintenant d'autres méthodes, en particulier une méthode de dosage enzymatique, plus rapide (EGGSTEIN), (SCHMIDT).

Nous y avons eu quelquefois recours.

2° Les limites considérées comme normales vont de 0,50 à 1,50 g/l.

3° En l'absence de dosage direct, on peut recourir :

a) A certaines formules d'approximation dont la plus simple est :

Lipides totaux — (Chol. total $\times$ 3) = Triglyc.

Un chiffre supérieur à 2 g/l permet d'envisager avec une grande probabilité une hyperglycérémie (WAREMBOURG).

b) Au dosage des acides gras estérifiés (GALETTI, (SCHON et ZELLER), (SCHETTLER), (FRIED et HOEFLMAYR).

Devant un taux de cholestérol normal, une augmentation de ces A.G.E. permet de conclure à une hyperglycérémie. Les taux normaux sont les suivants :

- Femmes : jusqu'à 3,80 g/l ;
- Hommes : jusqu'à 4,30 g/l.

A titre indicatif, chez nos témoins, les chiffres variaient de 2,50 g/l à 4,20 g/l.

VI. — L'ÉLECTROPHORÈSE SUR PAPIER OU LIPIDOGRAMME

Elle est désormais irremplaçable.

1° Méthode :

En l'absence de la technique de LEES et HATCH, actuellement en cours de mise au point, tous nos sujets ont cependant bénéficié d'une électrophorèse des lipides, selon deux techniques :

a) La première basée sur les travaux de Mc DONALD, BERNES, SPITZER et de WILCOX, WEETLAKE, HALEG, PETERSON.

b) La deuxième sur ceux de :

- GIRARD, DECHOSAL, ROUSSELET,
- JACQUELINE, GROULADE, DRUFOUKA,
- SWAHN,
- LEGRAND.

2° Résultats :

a) La première méthode, moins précise que l'électrophorèse sensibilisée de LEES et HATCH, nous a permis de différencier facilement les bêta-lipoprotéines et les chylomicrons, avec cependant difficulté d'identification des pré-bêta-lipoprotéines. Cette difficulté a alors été surmontée par le dosage de toutes les fractions lipidiques et les examens complémentaires tels qu'hyperglycémie provoquée et sensibilité au régime, nous permettant d'intégrer nos malades dans la classification de FREDRICKSON.

b) La deuxième méthode (Planche I, photos 1 et 2) nous a donné toute satisfaction dans la différenciation des quatre fractions lipoprotéiques, ne nous dispensant bien évidemment pas de tous les examens complémentaires nécessaires.

VII. — L'ASPECT DU SÉRUM

Prélevé après 12 heures de jeûne et contrôlé à l'état frais, il est, dans sa simplicité, un examen d'importance capitale.

Il est normalement transparent. L'existence d'une turbidité, avec tous les degrés, allant de la simple opalescence à la lactescence crémeuse, provient de la diffraction lumineuse sur les grosses molécules lipoprotéiques obligatoirement riches en triglycérides.

EN RÉSUMÉ

Les méthodes de laboratoire qui nous ont permis de porter le diagnostic d'hyperlipidémie, de classer ces hyperlipidémies et de les inclure dans la nomenclature de FREDRICKSON sont rappelées. Les dosages ont été pratiqués après douze heures de jeûne, en dehors de toute modification de régime, et rapportés à un lot de sujets témoins.

a) Sont considérés comme anormaux :

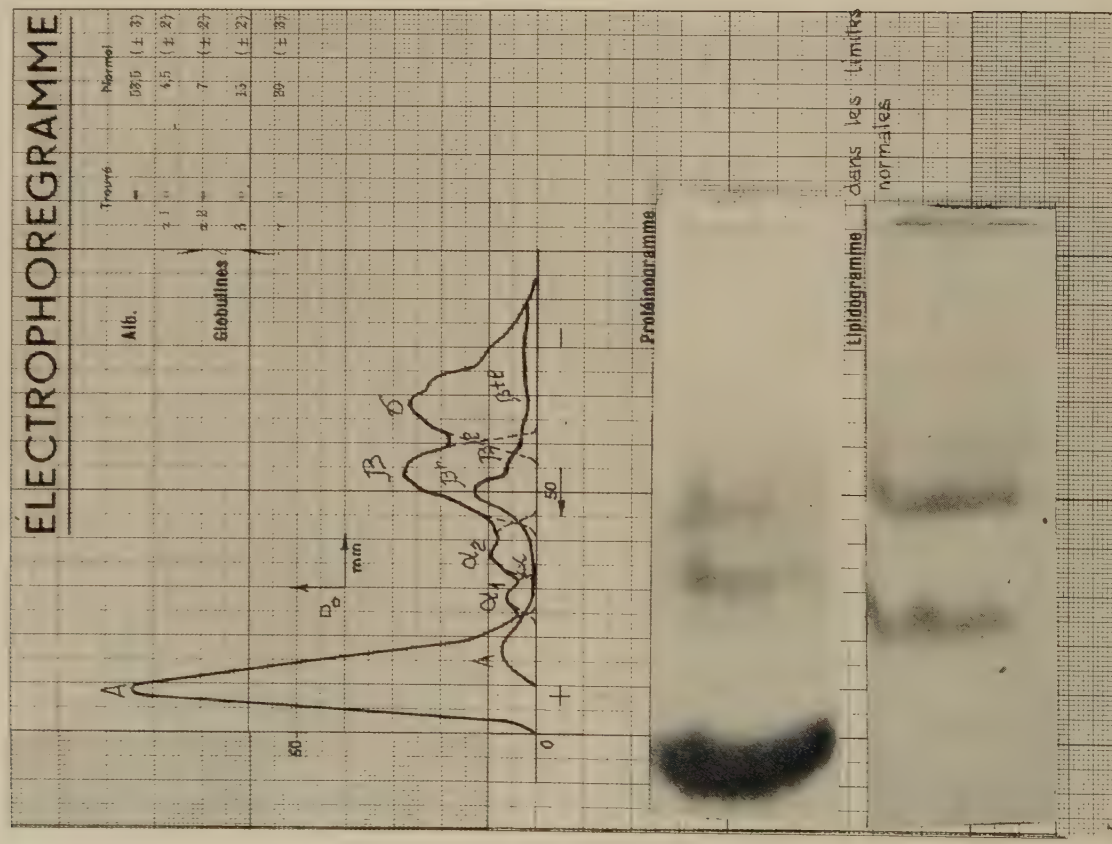
- Evidemment la turbidité du sérum, avec tous ses degrés,

- Lipides totaux > 8 g/l,
- Cholestérol total $> 2,60$ g/l,
- Triglycérides $> 1,50$ g/l,
- Phospholipides $> 2,50$ g/l,
- A.G.L. $> 0,600$ mEq/l.

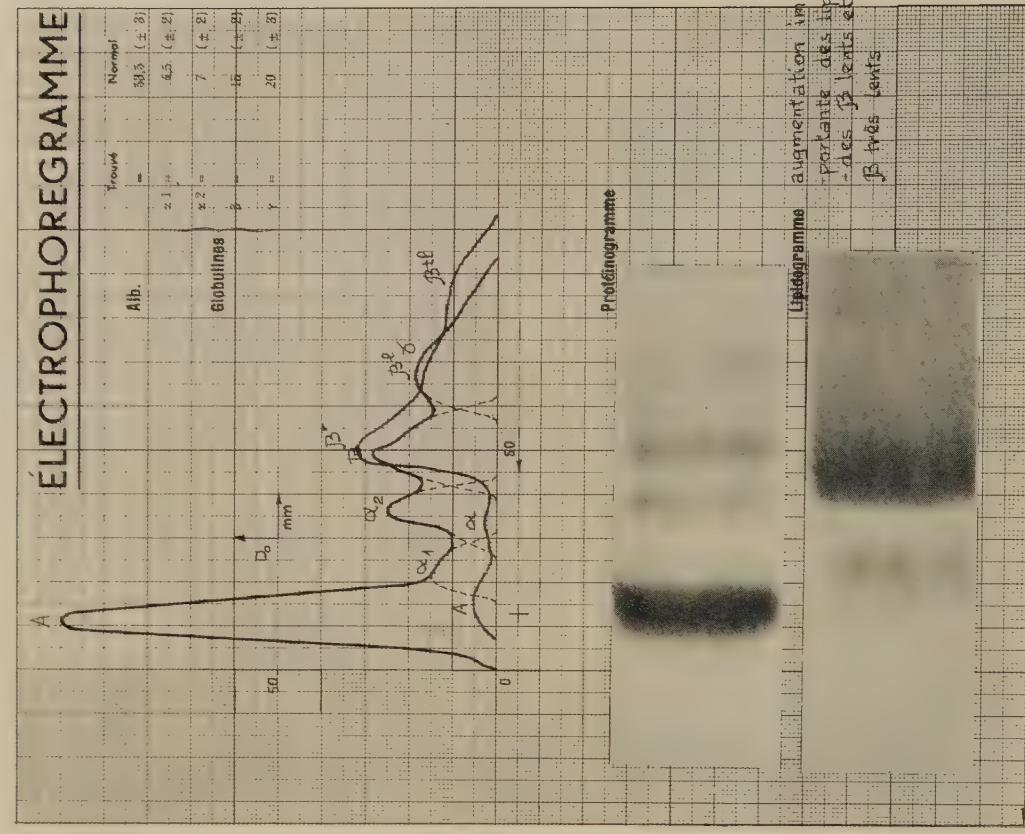
b) Une électrophorèse des lipides sur papier a été effectuée dans pratiquement tous les cas.

c) Les examens complémentaires, que nous ne pouvons rappeler tous, ont été pratiqués en fonction du bilan précédent.

Planche I : Exemples de Lipidogrammes



1 - Electrophorèse des lipides normale



2 - Electrophorèse d'Hyperlipidémie Type I
Trainée de Chylomicrons (Obs. n° 7)

CHAPITRE II

NOS OBSERVATIONS

Sur la base de 44 observations, nous croyons pouvoir rattacher à un trouble du métabolisme des lipides un certain nombre d'aspects ophtalmoscopiques.

Nous les regrouperons selon chaque type d'hyperlipidémie ; adoptant, pour les raisons plus haut citées, la classification de FREDRICKSON ; et au sein de chaque groupe, seuls seront détaillés quelques cas plus caractéristiques, les autres seront présentés sous forme de tableau.

I. — HYPERLIPIDÉMIES DU TYPE I

Observation n° 1 : M. CH...

Ce malade, particulièrement intéressant, a suscité toutes nos recherches ultérieures.

Il s'agit d'un homme de 61 ans, se plaignant depuis deux mois de céphalées, et hospitalisé dans le Service pour le bilan d'une rétinite bilatérale évoquant une rétinite diabétique :

— Le fond d'œil droit montre des « taches blanches » confluentes, parsemant le pôle postérieur, allant de la taille d'une tête d'épingle en fer à celle d'une tête d'épingle en verre ; leur aspect est sec. Trois ou quatre fines hémorragies sont relevées (Planche II, photo n° 1) ;

— Au fond d'œil gauche, les signes vasculaires sont beaucoup plus importants ; il existe quelques stries hémorragiques évoquant l'image d'une petite thrombose veineuse. On relève en outre quelques dépôts secs et quelques exsudats. (Planche II, photo n° 2.)

L'acuité visuelle corrigée est de 10/10 à droite, de 8/10 à gauche.

L'interrogatoire apprend :

- que la mère et une sœur sont hypertendues,
- qu'une autre sœur et un frère sont hypertendus et diabétiques.

L'examen du malade montre :

- une obésité discrète,
- une tension artérielle humérale élevée à 28/12 (cm de Hg),
- un xanthome cutané apparaîtra quelques jours plus tard sur un doigt de la main gauche.

Le bilan biologique pratiqué (Service du P^r PUTELAT) permet de conclure qu'il s'agit d'une hyperlipidémie de type I (voir tableau II) survenant chez un éthylique à hérédité diabétique et athéromateuse.

Aucun trouble du métabolisme des hydrates de carbone n'est décelé ; l'hyperglycémie provoquée en particulier est strictement normale.

Le traitement alors entrepris est le suivant :

- Régime excluant l'alcool, hypocalorique et hypoglucidique ;
- Lipavlon : 6 comprimés par jour.

L'évolution est favorable :

— tant sur le plan biologique, en particulier lipides totaux revenus de 28 g/l à 8,08 g/l, et curieusement vitesse de sédimentation de 29 mm à 16 mm,

— que sur le plan général, avec contrôle de l'obésité,

— et sur le plan ophtalmologique, bien que moins nette.

Intrigués par cette observation, nous nous sommes demandé quelle relation il pouvait y avoir entre les signes ophtalmoscopiques et l'hyperlipidémie, et avons poursuivi les recherches en ce sens.

Observation n° 7 : M. TO..., 38 ans (Service du P^r CORDET).

Il s'agissait d'un malade hospitalisé pour un bilan d'anémie avec hypercholestérolémie chez un bacillaire récent.

a) L'examen clinique n'a retrouvé qu'un souffle systolique, sus-claviculaire droit, dont l'étiologie reste à préciser.

b) Le bilan biologique permet de porter le diagnostic d'hyperlipidémie de type I (Planche I, photo n° 2) avec lipides totaux à 34,50 g/l.

L'anémie, non hémolytique, normochrome, normosidérémique, avec médullogramme normal, est vraisemblablement à rattacher à l'hyperlipidémie ; l'exploration n'en est pas encore achevée.

c) L'examen ophtalmologique est le suivant :

— Acuité visuelle œil droit et œil gauche : 10/10 ;

— Début d'un arc cornéen des deux côtés ;

— Fond d'œil droit : existence d'un dépôt blanc punctiforme, artères cuivrées, mais surtout plaque athéromateuse au départ de l'artère temporale inférieure. On relève en outre de nombreux corps réfringents, en paillettes de mica, situés dans le vitré juste en avant des gros vaisseaux ;

— Au fond d'œil gauche, les mêmes corps réfringents du vitré sont retrouvés.

d) L'évolution :

— L'hyperlipidémie a regressé de façon spectaculaire sous l'effet du régime hypolipidique seul ;

— Le malade n'a pas encore été revu sur le plan ophtalmologique.

II. — HYPERLIPIDÉMIES DU TYPE II

Observations n° 11 : Mme MEN..., 40 ans.

Cette jeune femme remarque depuis quelques semaines une baisse progressive de l'acuité visuelle des deux yeux.

a) L'examen ophtalmologique montre :

— une acuité visuelle de 1/10 à droite, inférieure à 1/20 à gauche,

— l'examen biomicroscopique est normal,

— mais l'examen du fond d'œil est très évocateur :

A droite, les artères sont cuivrées avec signes du croisement marqués et signes de préthrombose. Il existe une hémorragie maculaire, quelques exsudats et un début d'étoile maculaire.

A gauche, l'aspect vasculaire est identique avec une large nappe hémorragique, pré-rétinienne, du pôle postérieur.

C'est le tableau classique d'une hypertension sévère.

b) L'examen clinique :

— outre une obésité marquée,

— montre une hypertension artérielle à 25/16.

Le bilan de l'hypertension est actuellement en cours chez cette malade aux antécédents héréditaires d'athéromatose.

c) Le début du bilan biologique a permis de découvrir une hyperlipidémie de type II (voir tableau II).

d) L'évolution semble très favorable. Après trois semaines d'un traitement de son hypertension, associé à un régime hypocalorique global :

— l'acuité visuelle de l'œil droit est remontée à 3/10 ; celle de l'œil gauche étant encore identique ;

— au fond d'œil :

A droite l'étoile maculaire a disparu, les exsudats nettement régressés ;

A gauche, l'hémorragie s'est rétrécie concentriquement, ne laissant place qu'à un dépôt fibrineux épais situé juste sur l'aire maculaire. Cela explique que l'acuité visuelle reste encore très basse.

Cette observation, bien qu'encore incomplète, permet de souligner le rôle important de l'examen ophtalmologique dans le dépistage et l'évaluation du pronostic d'affections de ce genre. Il a permis d'instituer rapidement une thérapeutique efficace.

III. — HYPERLIPIDÉMIES DU TYPE III

On peut être frappé par la nette prédominance des hyperlipidémies de ce type dans notre statistique. Il faut cependant rappeler que le diagnostic de certitude du type III selon FREDRICKSON nécessite une ultracentrifugation. N'ayant pu faire bénéficier nos malades de cet examen, le diagnostic de type III n'a donc été retenu que comme le plus probable.

Observation n° 12 : Mme CL..., 68 ans, consulte en octobre 1968 pour presbytie.

a) L'examen ophtalmologique est le suivant :

— l'acuité visuelle de l'œil droit = 0 ;
de l'œil gauche = 10/10.

— Au fond d'œil droit, il existe une atrophie optique post-traumatique. Mais l'attention est retenue par des signes d'athéromatose marqués avec efflorescence de micro-dépôts blancs, irréguliers, prédominant au pôle postérieur (Planche III, photo n° 1).

— Le fond d'œil gauche, hormis l'atrophie optique, est identique.

— L'examen biomicroscopique décèle l'apparition d'une cataracte bilatérale, mais à gauche, on est étonné de découvrir dans la couche corticale antérieure du cristallin, des vacuoles lactescentes sur lesquelles nous n'avons pas encore d'explication.

b) Cliniquement : la malade est hypertendue à 20/10 (cm de Hg) et atteinte d'une petite insuffisance cardiaque, cependant que l'interrogatoire apprend que sa mère était hypertendue.

c) Le premier bilan biologique est le suivant :

- le sérum est clair,
- les lipides totaux à 7,80 g/l,
- le cholestérol total à 3,70 g/l,
- les triglycérides à 0,30 g/l,
- le lipidogramme est difficile à interpréter.

d) Evolution :

Dans l'attente d'un bilan plus complet, la malade est mise à un régime excluant les graisses animales et normocalorique associé à 6 comprimés de clofibrate. A noter la suppression du régime hypoglycémique auquel la malade s'astreignait spontanément pour des raisons culinaires familiales.

Dix jours plus tard :

- les lipides totaux ont grimpé à 10,40 g/l,
- les triglycérides à 2,25 g/l,
- et le cholestérol est à 1,65 g/l.

L'hyperglycémie provoquée revient alors : elle est paranormale. Un test au tolbutamide intraveineux confirmera le trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

Le traitement est alors modifié :

— A un régime hypocalorique global, reprenant la restriction des hydrates de carbone sous forme plus sévère,

— on associe héparine intraveineuse discontinue.

Il faudra plusieurs mois de ce traitement pour obtenir une régression de l'hyperlipidémie et parallèlement une diminution sensible des dépôts vus au fond d'œil. L'état général est amélioré.

Au vu des examens biologiques successifs et de l'étude diététique, la malade est alors classée dans le type III, inductible par les hydrates de carbone.

En résumé : L'examen ophtalmoscopique de cette malade a permis de dépister une hyperlipidémie sur l'existence de « dépôts lipidiques ». Des examens complémentaires (test au tolbutamide I.V.) et une étude thérapeutique et diététique prolongée ont été nécessaires pour classer l'hyperlipidémie dans le type III et obtenir une régression des signes biologiques ainsi qu'une amélioration de l'état général et de l'aspect du fond d'œil.

IV. — HYPERLIPIDÉMIES DU TYPE IV

Observation n° 37 : M. RE..., 46 ans (Service du P^r Ag. Claude KLEPPING).

Ce malade était hospitalisé pour céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement. Il se plaignait en outre de douleurs abdominales et thoraciques.

La notion d'imprégnation éthylique est retenue.

a) Dans les antécédents, on relève :

— l'existence de tumeurs sous-cutanées et de xanthélasma chez le père ;

— La présence de tumeurs sous-cutanées chez deux frères et deux sœurs.

b) L'examen général découvre de nombreux xanthomes tubéreux et même quelques xanthomes tendineux. Le reste de l'examen est normal.

c) Biologiquement, on décèle une hyperlipidémie de type IV (voir tableau III) avec hyperglycémie provoquée nettement pathologique et discrète anémie à 3.900.000 G.R., sans hémolyse ni ictère.

d) Ophtalmologiquement tant à droite qu'à gauche, on relève l'existence de nombreux placards blancs, brillants, surtout de type exsudatif. Les hémorragies sont nombreuses, de taille très variable, accompagnées de quelques microanévrismes (Planche II, photo n° 6). Les artères sont cuivrées.

e) L'évolution sous traitement n'a pu être déterminée chez ce malade ambulant.

En résumé : Il s'agit donc d'une hyperlipidémie de type IV, chez un éthylique. Les lésions majeures du fond d'œil, évoquant une rétinopathie diabétique sévère, sont difficilement rattachables à un trouble glucidique, mais bien plutôt à l'importante perturbation lipidique.

V. — HYPERLIPIDÉMIES DU TYPE V

Observation n° 44 : M. DOM..., 41 ans (Service du P^r CORTET).

Ce malade est hospitalisé pour le bilan de nombreux troubles fonctionnels : douleurs fugitives rétro-sternales, asthénie, fourmillements des extrémités. Il s'agit d'un éthylique.

a) L'examen clinique ne retient qu'une obésité, l'électrocardiogramme ne pouvant apporter la preuve d'atteinte coronarienne.

b) Le bilan biologique permet de porter le diagnostic d'hyperlipidémie de type V, tout par ailleurs étant normal.

c) L'examen ophtalmologique révèle la présence au fond d'œil, de signes d'athéromatose modérés et à droite d'un dépôt blanc.

En conclusion : Ce seul cas d'hyperlipidémie de type V qu'il nous ait été donné d'examiner ne montrait que des signes ophtalmoscopiques très discrets.

VI. — CAS PARTICULIERS : QUELQUES CAS DE DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE SÉNILE

Observation n° 20 : M. BOU..., 83 ans.

Ce malade est hospitalisé pour bilan de dégénérescence maculaire « sèche ».

a) Sur le plan ophtalmologique :

— l'acuité visuelle est de 1/10 à droite, inférieure à 1/20 à gauche.

— au fond d'œil, on relève :

A droite, outre la dégénérescence maculaire, des signes discrets d'artériosclérose, mais surtout d'assez nombreuses petites hémorragies et de multiples micro-dépôts blancs.

A gauche, l'aspect est identique hormis les hémorragies.

b) Le bilan découvre une hyperlipidémie de type III (voir tableau II) avec hyperglycémie provoquée pathologique.

c) Le traitement associe :

— restriction glucidique,
— « protecteurs vasculaires ».

d) L'évolution est favorable :

— tant sur le plan biologique,
— que sur le plan ophtalmologique puisque :

1) l'acuité visuelle est passée à 3/10 à droite, restant de 1/20 à gauche ;

2) les hémorragies ont pratiquement totalement régressé, le nombre de dépôts restant difficile à apprécier en l'absence de rétinophotographies qui n'ont pu être pratiquées du fait d'un début de cataracte.

En résumé : Une hyperlipidémie de type III, inductible par les hydrates de carbone, a été découverte chez un malade porteur de dégénérescence maculaire, associée à des hémorragies et des dépôts lipidiques. Une amélioration a été obtenue grâce au traitement.

Observation n° 28 : Mme RIV..., 54 ans.

Au décours d'une uvéite, l'existence de lésions dégénératives périmaculaires a été mise en évidence. Le bilan biologique a permis alors de détecter une hyperlipidémie de type III (voir tableau III). Le traitement de l'uvéite a primé le reste, mais le problème de la relation hyperlipidémie-lésions dégénératives reste posé.

Observations n° 42 : M. CAR..., 66 ans.

Ce malade est hospitalisé pour bilan de dégénérescence maculaire bilatérale « sèche ».

a) L'examen ophtalmoscopique, outre la dégénérescence maculaire bilatérale, montre l'existence de micro-dépôts blancs, et à droite une microhémorragie sous-maculaire.

b) L'examen clinique est strictement normal.

c) Le bilan biologique découvre une hyperlipidémie (voir tableau III). L'électrophorèse des lipides ne permet pas d'être catégorique sur le type de cette hyperlipidémie ; cependant l'hypertriglycéridémie prédominante, et la courbe d'hyperglycémie provoquée pathologique nous ont fait classer provisoirement ce malade dans le type IV.

d) L'évolution sous régime hypoglucidique et protecteurs vasculaires semble jusqu'ici peu convaincante tant sur le plan biologique qu'ophtalmologique, nécessitant un nouveau bilan et peut-être une thérapeutique mieux appropriée.

En résumé : Une hyperlipidémie a été découverte en association avec une dégénérescence maculaire bilatérale. Le peu d'efficacité du traitement nécessite peut-être de réviser le diagnostic du type d'hyperlipidémie et la thérapeutique.

Tableau II : Observations

MALADE			HYPERLIPIDÉMIE (Bilan biologique)						FOND			
N°	Age	Sexe	Type	Sérum	L. Tx (g/l)	Choles- téról (g/l)	Trigly- cérides (g/l)	Phosp. lipides (g/l)	Normal	Dépôts		
										Puncti- formes	Plages	Exsud- tifs
1 - CH ..	61	M	I	lactescent	28	5,95	13,75			+	+	+
2 - CR ..	63	F	I	lactescent	19	4,50	10			+	+	+
3 - LEF..	60	M	I	lactescent	16,32	2,80	2,60			+		
4 - BE ..	40	M	I	crèmeux	130	15			Non vu à ce stade			
				lactescent	24	3,35	4,80					
5 - MO ..	47	M	I	lactescent	15	2,90	4,25	2,75		+		
6 - PE ..	29	M	I	crèmeux	48	6,30	31	4,70				
7 - TO ..	38	M	I	lactescent	34,5	4,84	8,50	4,34		+		
8 - DUM.	44	M	II	clair	9,20	4	0,80				+	
9 - DAC.	60	M	II	clair	10,5	4,08				+		
				clair	17	5	1,35					
10 - AM...	20	F	II	clair	17	5,30	1,30				+	
11 - MEN.	40	F	II	clair	9,40	3,20	1,27	2,60				+
12 - CL. ..	68	F	III	clair	9,50	3	2,26	2		+		
13 - MAL.	41	F	III	lactescent	10,80	2,70	1,90					
14 - BE ..	72	M	III	clair	9,60	3,30	1,60				+	+
15 - JU...	62	M	III	clair	10,60	2,90	0,80				+	++
16 - MIN..	72	F	III	clair	12	3,10				+		
					10	2,60	1,40	1,90				
17 - MIC .	58	F	III	clair	12,30	3,10	2,90 puis 1,10	2,95		+		
18 - MOR.	68	M	III	clair	9	2	2,40 puis 0,55	2,30		+	+	
19 - DEV .	71	F	III	clair	10,50	2,50	1,35	2,80				+
20 - BOU.	83	M	III	clair	10	3	1,70 puis 0,95	2,65		++		
21 - PAR .	57	F	III	clair	8,60	2,80	1,40	2,20			++	++
22 - SAI ..	67	F	III	clair	10,70	2,70	1,25			++		

D'ŒIL			DIABÈTE			Maladie associée	Résultats thérapeutiques
es ou évriss- mes	Athérome	C. Réfrin- gents du vitré	Insulino- prive patent	Gras patent	Gras latent		
						Obésité - H.T.A. Xanthome - Ethyl Angor Xanthomes Obésité Hépatomégalie	Assez bon Bon A suivre Non revu
						Ethyl Coronarien ? Tumeur du 3 ^e ven- tricule Anémie H.T.A. modérée	Non revu A suivre
						Obésité Maladie artérielle généralisée grave Syndrome néphrotique H.T.A. sévère Obésité	A suivre A suivre A revoir Bon
					+	H.T.A. Atteinte coronarienne Obésité Obésité Artérite Obésité H.T.A. modérée Phlébites Hérédité d'artérite Obésité Atteinte rénale R.A.S. H.T.A. modérée Hérédité d'H.T.A.	Amélioration A suivre Amélioration puis rechute à l'occasion d'hypoglycémie Stabilisation Très bon par stabilisation du diabète A suivre Amélioration discrète A revoir Très bon (sur hgies) Bons Stationnaire A suivre

Tableau III : Observations

MALADE			HYPERLIPIDÉMIE (Bilan biologique)						FOND			
N°	Age	Sexe	Type	Sérum	L. Tx (g/l)	Choles- térol (g/l)	Trigly- cérides (g/l)	Phosp. lipides (g/l)	Normal	Dépôts		
										Puncti- formes	Plages	Exsud tifs
23 - MED.	53	F	III	clair	14.50 16.60	4 2.62	2.60 3.80	3.15		—		+
24 - NUG.	71	F	III	non noté	11.20	4	1	2.70		— —		
25 - PAU.	68	F	III	clair	9.30	3.20				— —		
26 - PES.	57	F	III	clair	11	2.80	≤ 2.90 puis 0.70			—		
27 - LAC.	58	M	III	opalescent	12 11	2.80 3.05	1.92			—		
28 - RIV.	54	F	III	clair	9.30	2.80	1.90 à 0.80	2.65		+		
29 - DUB.	58	F	III	opalescent	8.60	3.60	1.30	2.65		Pâleur marquée rétinienne		
30 - ETI.	60	M	III	lactescent	12.60	3.80	3.57	4.20				
31 - DEB.	63	M	III	clair	11	2.90	1.57	3				
32 - CAS.	56	M	III	opalescent	11	3.30	1.66	2.20		+		
33 - BAD.	61	F	III	clair	10.20	2.65	1.45 à 1.08	2.45				—
34 - DRE.	31	M	III	opalescent	10.80	3.40	2.47	2.40				
35 - GOH.	71	F	III	clair	10	2.80	3 à 1.45	2.50				
36 - FOU.	73	F	IV	non noté	16.32	2.80	4.80 à 2.60			—	—	++
37 - REL.	46	M	IV	crémeux	49	6.5	9.80			—	+	+++
38 - VUL.	60	M	IV	opalescent	9	2.35	1.55			—		
39 - FAI.	42	F	IV	non noté	8.30	2.70	2.18 à 1.70			—	+	++
40 - BUG.	66	M	IV	opalescent	14	3.60	2.40	3.25				
41 - LEN.	56	F	IV	clair	9.50	2.50	2.40	1.15		— —		—
42 - CAR.	66	M	IV	clair	13.20	2.70	2.10	2.70		—		
43 - CARM	67	M	IV	clair	9.50	2.50	1.94	1.50			+	++
44 - DOM.	41	M	V	non noté	11.40	3.63	2.50			—		

D'ŒIL			DIABÈTE			Maladie associée	Résultats thérapeutiques
ies ou évrismes	Athérome	C. Réfringents du vitré	Insulino-prive patent	Gras patent	Gras latent		
+	-	-	-	-	-	H.T.A. Atteinte rénale. Gangrène	A suivre
-	-	-	-	-	+	H.T.A. Hérité d'H.T.A.	A suivre
-	-	-	-	-	-	Bilan très difficile	A compléter
-	-	-	-	-	-	H.T.A. modérée	A suivre
-	-	-	-	-	-	Obésité	A suivre
-	-	-	-	-	-	H.T.A. Artérite MI	A suivre
-	-	-	-	-	-	Obésité. Cirrhose	A suivre
-	-	-	-	-	-	R.A.S.	A suivre
-	-	-	-	-	-	Troubles psychiatriques	A suivre
-	-	-	-	-	-	Obésité	A suivre
++	++	-	-	-	-	H.T.A. modérée	Stationnaire
-	-	-	-	-	-	Hémiplégie	A suivre
-	-	-	-	-	-	Obésité	Amélioration par photo-
+	+	-	-	-	-	Hérité d'H.T.A.	coagulation
+	+	-	-	-	-	Atteinte rénale	A suivre
+	+	-	-	-	-	Atteinte rénale	A suivre
+	+	-	-	-	-	Artérite	A suivre
+	+	-	-	-	-	R.A.S.	A suivre
++	-	-	-	-	-	H.T.A. Artérite	A suivre
++	-	-	-	-	-	Hémiplégie	Difficile à revoir...
++	++	-	-	-	-	Xanthomes. Anémie	A suivre
++	++	-	-	-	-	Hérité Xanthomes	A suivre
++	++	-	-	-	-	Ulcère	A suivre
++	++	-	-	-	-	H.T.A. Atteinte rénale	A suivre
++	++	-	-	-	-	Ulcère	A suivre
++	++	-	-	-	-	Hémiplégie	A suivre
++	++	-	-	-	-	H.T.A. modérée	A suivre
++	++	-	-	-	-	Obésité	A suivre
++	++	-	-	-	-	R.A.S.	A suivre
++	++	-	-	-	-	Obésité	A suivre
++	++	-	-	-	-	Coronarite	A suivre
+	+	-	-	-	-	Ethyl Angor ?	A suivre
+	+	-	-	-	-	Obésité	A suivre

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION

CHAPITRE I

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Devant ces observations, on peut se demander quelle est la signification réelle des lésions observées au fond d'œil dans les hyperlipidémies. Tous ces aspects sont après tout bien connus et déjà rapportés qui au diabète, qui à l'artériosclérose et à l'hypertension artérielle, quand il ne s'agirait pas, tout simplement, de manifestations banales de la sénilité.

C'est pourquoi nous orienterons cette discussion dans quatre directions :

1) D'abord, y a-t-il réellement relation entre l'hyperlipidémie, son type, et les altérations du fond d'œil ?

2) Quel rôle peut-on attribuer aux lipides dans la rétinopathie diabétique et les diverses altérations vasculaires de cette maladie ?

3) Y a-t-il un parallélisme entre l'importance des manifestations ophtalmoscopiques et de la maladie artérielle au cours des hyperlipidémies ?

4) Enfin, ce que nous appelons dépôt ou « infiltrat lipidique » ne recouvre-t-il pas tout un vocabulaire ophtalmoscopique jusqu'ici épars ?

Afin de permettre au lecteur de suivre point par point notre argumentation, nous avons dressé un tableau d'ensemble (tableau IV). Dans ce tableau, nous avons essayé d'inclure de façon rapidement lisible tous les paramètres qui nous intéressent. Ces paramètres sont ainsi repérables à la fois pour chaque malade ou pour un groupe donné de malades, selon la tranche d'âge et le type d'hyperlipidémie.

Le mode d'emploi en est simple :

— la lettre minuscule permet d'identifier la tranche d'âge, à la fois pour un type donné et pour tous les types d'hyperlipidémie ;

— le chiffre associé à cette lettre est le numéro du malade, au sein de chaque tranche d'âge, permettant ainsi de repérer pour chacun toutes les coordonnées.

Exemples : On voit que le malade d3, dans la colonne du type IV, a les caractéristiques suivantes :

- âge compris entre 61 et 70 ans ;
- au fond d'œil, il présente :
des dépôts à type de plages et d'exsudats,
des hémorragies ;
- il est porteur d'un diabète gras patent,
- et d'une atteinte artérielle unifocale.

Réciproquement, partant d'une rubrique telle que dépôts exsudatifs, on voit qu'en sont atteints, dans la tranche de 61 à 70 ans, 4 malades dont :

- 1 de type I (d1),
- 2 de type III (d2 - d7),
- 1 de type IV (d3).

3 parmi ceux-ci étant diabétiques, les 2 de type III (d2 - d7) et celui de type IV (d3).

Sur un plan plus général, on peut lire que 7 malades sur 8, dans le type IV, présentent des dépôts, et 35 sur l'ensemble des 44 hyperlipidémies, dont par exemple 5 sur 6 de 41 à 50 ans.

Tableau IV : Signification du F.O. dans les Hyperlipidémies

TYPE	AGE		FOND D'ŒIL							
	Tranche (en années)	Total	Dépôts				Athérome			Hgtes Anévris
			Puncti- formes	Plages	Exsudats	Total	Discret	Marqué	Total	
I	a) 20-40	3	a2			1	a1	a2	2	
	b) 41-50	1	b1			1	b1		1	
	c) 51-60	1	c1			1	c1		1	
	d) 61-70	2	d1-d2	d1	d1	2	d1		1	d1
Total ..		7	5	1	1	5	4	1	5	1
II	a) 20-40	2		a1	a2	2		a2	1	a2
	b) 41-50	1		b1		1				
	c) 51-60	1	c1			1		c1	1	
Total ..		4	1	2	1	4		2	2	1
III	a) 20-40	1				0	a1		1	a1
	b) 41-50	1				0	b1		1	
	c) 51-60	9	c1-c3-c4-c5 c6-c9	c2	c2-c3	7	c1-c4 c8-c9	c2-c3-c5	7	c2-c3-c5
	d) 61-70	7	d1-d3-d4 d5	d2-d3	d2 d7	6	d1-d3-d4 d5	d2 d6-d7	7	d2-d3 d7
	e) > 70	6	e2 e4-e5	e1	e1-e3	5	e1 e4-e5-e6	e3	5	e1-e2-e3 e4
Total ..		24	13	4	6	18	14	7	21	11
IV	a) 20-40	0								
	b) 41-50	2	b1-b2	b1-b2	b1-b2	2	b1	b2	2	b1-b2
	c) 51-60	2	c1-c2		c2	2		c1-c2	2	c2
	d) 61-70	3	d2	d3	d3	2	d2	d1-d3	3	d2-d3
	e) > 70	1	e1	e1	e1	1	e1		1	e1
Total ..		8	6	4	5	7	3	5	8	6
V	b) 41-50	1	b1 1			1	b1 1		1	
Total par tranches d'âge	a) 20-40	6	1	1	1	3	2	2	4	2
	b) 41-50	6	4	3	2	5	4	1	5	2
	c) 51-60	13	10	1	3	11	5	6	11	4
	d) 61-70	12	7	4	4	10	6	5	11	6
	e) > 70	7	4	2	3	6	5	1	6	5
Total général		44	26	11	13	35	22	15	37	19

DIABÈTE				MALADIE ARTÉRIELLE			
ulino- rive ntent	Gras patent	Gras latent	Total	H.T.A. isolée	Atteinte unifocale	Atteinte plurifocale	Total
				a2			1
					b1 ?		1
							0
				d1	d2		2
				2	2		4
						a2	1
						c1	1
						2	2
			1		a1		1
			0		b1		1
	c2 c8		3	c2-c4		c3-c5	4
	d2-d3	d1-d4 d5	6	d1	d2	d5	3
	e1-e2-e3	e4-e5	5	e2 e5			2
3	7	5	15	5	3	3	11
		b1	2	b2			1
c2			2	c2			1
	d3	d1-d2	3		d1-d3		2
			1			e1	1
4	1	3	8	2	2	1	5
					b1 ? 1		1
1	0	0	1	1	1	1	3
1	0	1	2	1	3	0	4
3	2	0	5	3	0	3	6
1	3	5	9	2	4	1	7
1	3	2	6	2	0	1	3
7	8	8	23	9	8	6	23

CHAPITRE II

RELATIONS ENTRE HYPERLIPIDÉMIES ET ALTÉRATIONS DU FOND D'OEIL

La première question qui se pose est, bien sûr, de savoir s'il y a relation entre les lipides et les images ophtalmoscopiques que nous avons observées. La relation de cause à effet peut être prouvée par différents critères :

— La notion de fréquence, ou notion statistique ; elle repose sur nos observations, la littérature étant pratiquement muette à ce sujet.

— L'examen histologique, mais aucun de nos malades n'en est heureusement encore à ce stade.

— La reproduction expérimentale est évidemment à envisager.

— Enfin les arguments thérapeutiques, à condition d'obtenir une rémission valable et durable de l'hyperlipidémie et d'avoir un recul suffisant ; or notre travail est encore très récent, et très peu de malades ont été suivis assez longtemps.

Ainsi donc nos arguments seront-ils essentiellement basés sur le critère de fréquence. Nous nous efforcerons en outre de dégager, pour chaque type d'hyperlipidémie, les lésions qui nous ont paru les plus caractéristiques.

I. — NOS OBSERVATIONS

Elles seront discutées sous trois aspects :

D'abord et brièvement, nous rappellerons :

1) l'aspect du fond d'œil chez les malades qui nous ont été montrés pour une hyperlipidémie ;

2) le résultat du bilan des lipides demandé sur l'aspect du fond d'œil ;

Enfin et surtout, nous aurons :

3) une vue d'ensemble sur l'aspect du fond d'œil dans les hyperlipidémies. Nous décrirons à ce propos plus en détail les lésions observées.

1° Examen du fond d'œil des sujets porteurs d'une hyperlipidémie connue.

Sur 16 malades ainsi examinés, aucun n'avait un fond d'œil strictement normal.

a) Les anomalies observées étaient les suivantes :

1) **Les dépôts** ont été retrouvés 13 fois, prenant tous les types de coloration, de taille et de nombre :

— la couleur prenait toutes les nuances, du blanc étincelant au blanc mat et au blanc jaunâtre ;

— la localisation prédominante se situant du pôle postérieur et le long des vaisseaux, mais pouvant s'étendre jusqu'à la périphérie rétinienne ;

— l'aspect variait de quelques micro-grains de la taille d'une tête d'épingle en fer (dépôts punctiformes) aux plages plus larges et aux véritables placards exsudatifs, réalisant tantôt des dépôts isolés ou épars, tantôt une efflorescence de taches parfois confluentes.

2) **Les hémorragies et les micro-anévrismes** existaient dans 4 cas.

3) **Les signes d'athérome** dans 12 cas, le minimum retenu étant la tortuosité des artères associée à une anormale brillance. Tous les stades ont là aussi pu être observés : irrégularités de

calibre, signes du croisement, signes de pré-thrombose ou thrombose, complications hémorragiques ou exsudatives.

4) **Des corps réfringents du vitré** ont été observés dans 5 cas. La faible fréquence de ce signe est peut-être due au fait qu'il n'a retenu notre attention que récemment. Nous entendons par ce terme la présence de petits corps réfringents, parsemés en très fines paillettes, de situation prérétinienne. Ils siègent de préférence en avant des gros troncs vasculaires ; en imprimant des mouvements parallactiques à l'ophtalmo-cope et en s'aidant de l'examen binoculaire sous biomicroscope, on les différencie aisément des reflets vasculaires qui pourraient être trompeurs pour un œil non averti.

Il s'agit peut-être de particules graisseuses ayant filtré à travers la paroi vasculaire.

b) Répartition des sujets par tranches d'âge.

On pourrait objecter que ces lésions sont bien communes pour la plupart à partir d'un certain âge ; c'est pourquoi il nous semble important de les rapporter aux tranches d'âge. Sur ces 16 malades :

1) 4 étaient âgés de 20 à 40 ans, dont :

- 2 présentaient des dépôts,
- aucun des hémorragies,
- 2 des signes d'athérome,
- et 2 des corps réfringents du vitré.

2) 5 de 41 à 50 ans, dont :

- 4 avec des dépôts,
- 2 des hémorragies ou micro-anévrismes,
- 5 des signes d'athérome,
- aucun des corps réfringents du vitré.

3) 5 de 51 à 60 ans, présentant :

- 5 fois des dépôts,
- 1 fois des hémorragies,
- 4 fois des signes d'athérome,
- 3 fois des corps réfringents du vitré.

4) 2 de plus de 60 ans, avec :

- 2 fois des dépôts,
- 1 fois des hémorragies,
- 1 fois des signes d'athérome,
- pas de corps réfringents du vitré.

On voit donc qu'au-delà de 40 ans, il n'existe pas de différence sensible dans les manifestations du fond d'œil des hyperlipidémiques. La fréquence semble moindre avant cet âge, bien que le nombre restreint des sujets permette difficilement une évaluation précise.

c) Etude de sujets témoins dans les mêmes tranches d'âge = arguments statistiques.

1) But de cette étude : pour lever toute ambiguïté, et afin de connaître la valeur réelle des anomalies ophtalmoscopiques dans les hyperlipidémies, nous avons pratiqué une étude statistique comparant l'aspect du fond d'œil chez les sujets hyperlipidémiques et chez des normolipidémiques.

2) Méthodes : Nous avons choisi des sujets normolipidémiques de sexe comparable, situés dans les mêmes tranches d'âge et en proportions semblables. Afin d'augmenter la difficulté, nous avons volontiers retenu les sujets athéromateux ; c'est le cas de plus de la moitié d'entre eux, mais non diabétiques. Deux populations homogènes sont ainsi comparées.

Etant donné le nombre restreint de sujets observés, nous avons retenu la technique du χ^2 (Khi carré) avec coefficient de correction de YATES.

3) Matériel (tableau V) : Nous avons donc comparé 16 sujets hyperlipidémiques, de 20 à 70 ans, et 24 sujets normolipidémiques sans tenir compte des signes d'athérome, et en retenant comme critère de comparaison la présence ou non de dépôts. Les hémorragies et corps réfringents du vitré, jamais retrouvés chez les normolipidémiques, volontairement, n'ont pas été pris en considération afin d'augmenter encore la difficulté.

- Sur les 16 sujets hyperlipidémiques, 14 fois le fond d'œil était anormal, et 13 fois des dépôts étaient présents.
- Sur les 24 normolipidémiques, 3 fois le fond d'œil était évocateur, 3 fois nous avons observé des dépôts.

4) Résultats. Le calcul statistique donne

$$\frac{\chi^2 = 16,14}{\text{soit } p < 0,001}$$

Ce qui est un **résultat hautement significatif**.

Ainsi peut-on conclure que la relation hyperlipidémie-altération ophtalmoscopique est statistiquement significative pour employer le langage des statisticiens, ou hautement significative si l'on retient le parler médical.

2° Résultats des bilans lipidiques demandés sur un aspect évocateur du fond d'œil.

Réciproquement, on peut se demander si l'aspect ophtalmoscopique est assez évocateur pour faire suspecter une hyperlipidémie avant toute manifestation générale. **S'agit-il d'un signe fidèle ?**

Tableau V : Relation Hyperlipidémie - Aspects Ophtalmoscopiques
Etude statistique

Tranches d'âge	F.O. des sujets hyperlipidémiques					F.O. des sujets normolipidémiques				
	Nombre de sujets	Dépôts	Hgies ou Anévrismes	C. Réfring. du vitré	Total des F.O. anx	Nombre de sujets	Dépôts	Hgies ou Anévrismes	C. Réfring. du vitré	Total des F.O. anx
- 20 - 40.	4	2	0	2	3	9	0	0	0	0
- 41 - 50.	5	4	2	0	4	3	1	0	0	1
- 51 - 60.	5	5	1	3	5	5	1	0	0	1
> 60.	2	2	1	0	2	7	1	0	0	1
Total général	16	13	5	14	14	24	3	0	0	3

Le calcul statistique donne : $\chi^2 = 16,14$

$p < 0,001$

ce qui est hautement significatif.

Quelques chiffres sont suffisants pour répondre à cette question : **Sur 34 bilans demandés, nous avons découvert 28 hyperlipidémies, soit 82,3 %.**

Ce rapport nous apparaît comme hautement évocateur, il nous a nous-même étonné, d'autant plus que sur les 6 sujets normolipidémiques :

- 2 avaient des chiffres à la limite de la normale. L'un ayant des lipides totaux à 8,80 g/l et un cholestérol à 2,60 g/l, tandis que l'électrophorèse montrait une légère augmentation des bêta-lipoprotéines. Il peut d'ailleurs fort bien s'agir d'une hyperlipidémie en phase de rémission.

L'autre avait des lipides totaux à 7,60 g/l un cholestérol à 2,50 g/l, des triglycérides à 1,47 g/l et un lipidogramme normal. Il présentait une efflorescence de dépôts blancs aux fonds d'yeux.

- Parmi les 4 autres :

1 sujet présentait de nombreux micro-dépôts blancs,

3 étaient diabétiques, dont 2 porteurs d'une rétinite proliférante, et l'autre de signes banaux d'athérome.

Aussi ne désespérons-nous pas de trouver une hyperlipidémie par des dosages ultérieurs chez quelques-uns au moins de ces sujets.

En conclusion : L'examen du fond d'œil est donc un signe très fidèle, et présente un moyen très efficace de dépistage précoce des hyperlipidémies. Son intérêt apparaîtra encore plus grand, si l'on rappelle qu'il nous a permis de découvrir 7 diabètes gras, dont 5 en l'absence de signes classiques de rétinite pré-diabétique, c'est-à-dire micro-anévrismes et hémorragies punctiformes.

Il importe donc à l'ophtalmologiste de savoir reconnaître les signes ophtalmoscopiques des hyperlipidémies.

3° Vue d'ensemble du fond d'œil des hyperlipidémiques.

Il existe différents moyens d'envisager tous les paramètres en fonction d'une constante, ainsi que le montre le tableau IV. Le sujet de ce travail étant ophtalmologique, nous étudierons les variables en fonction de chacune des lésions du fond d'œil.

a) Les dépôts ont été rencontrés 35 fois sur 44 observations, soit dans 79,5 % des cas. Leur description a été donnée au premier paragraphe de ce chapitre. On peut étudier leur variabilité :

- 1) Selon l'âge du sujet :

— de 20 à 40 ans, ils ont été rencontrés 3 fois sur 6, soit dans 50 % des cas ;

— de 40 à 50 ans : 5 fois sur 6, soit 80 % des cas ;

- de 50 à 60 ans : 11 fois sur 13, soit 78,5 % des cas ;
- de 60 à 70 ans, 10 fois sur 12, soit 83,3 % des cas ;
- au-delà de 70 ans : 6 fois sur 7, soit 85,7 % des cas.

Donc si, avant 40 ans, leur présence est plus rare, il n'existe pas de différence significative au-delà de cet âge. Cette constatation rejoint ce que nous avons déjà remarqué au premier paragraphe, à la rubrique b). Chez les sujets normolipidémiques de même âge pris comme témoins, ils n'ont néanmoins pas été rencontrés. Ceci nous amène à penser que **leur apparition est plus probable avec une certaine longueur d'évolution de l'hyperlipidémie**, le trouble du métabolisme des lipides restant cependant nécessaire à leur formation.

2) Selon l'importance des lipides totaux. On peut se demander en effet si l'importance de la surcharge lipidique n'a pas un rôle prépondérant. Pour faciliter cette appréciation nous distinguerons :

- les formes mineures où les lipides totaux sont compris entre 8 et 15 g/l ; 35 de nos sujets entrent dans ce cadre, dont 24 ont un taux supérieur à 10 g/l ;
- les formes moyennes avec lipides totaux compris entre 15 et 25 g/l ; y entrent 4 de nos malades ;
- les formes majeures à lipides totaux supérieurs à 25 g/l, et atteignant 5 de nos cas.

Ainsi, dans les formes mineures, 27 sur 35 malades présentaient des dépôts, soit 77,1 %.

- Dans les formes moyennes 4 sur 4, soit 100 % ;
- Dans les formes majeures, 3 sur 5, soit 60 %.

Il n'y a donc pas de différence significative, et leur fréquence serait même moindre dans les formes majeures. On pourrait s'en étonner et douter du rôle des lipides dans l'apparition des dépôts ; mais ce n'est aucunement surprenant, si l'on considère que les surcharges majeures sont l'apanage des formes I et IV où l'augmentation des taux porte principalement sur les triglycérides ; or, on sait qu'une des principales caractéristiques de ces formes est la variabilité des taux, allant même jusqu'à la rémission totale des troubles biologiques. Avec La Fontaine, on pourrait dire que « patience et longueur de temps font plus que force ni que rage ».

3) En fonction du type d'hyperlipidémie :

Il est capital en effet de savoir si le nombre et l'aspect des dépôts a tendance à varier en fonc-

tion du type d'hyperlipidémie et s'ils peuvent avoir un rôle d'orientation.

- Dans le type I, on a trouvé des dépôts dans 5 cas sur 7, soit 71,4 % des cas ; l'aspect de ces dépôts était le suivant :
 - 5 fois punctiformes = 100 % (par rapport au nombre de cas avec dépôts) ;
 - 1 fois en plage = 20 % ;
 - 1 fois de type exsudatif * = 20 %.

Donc, le type punctiforme est très nettement prédominant.

- Dans le type II, les dépôts étaient présents 4 fois sur 4, soit 100 % des cas ; ils étaient :

- 1 fois punctiformes = 25 %,
- 2 fois en plages = 50 %,
- 1 fois exsudatifs = 25 %.

Le type en plage paraissant ici prédominant, on peut regretter que le nombre de ces malades ne soit pas plus grand afin d'avoir une idée plus nette.

- Dans le type III, ces dépôts existaient 18 fois sur 24, soit 75 % des cas ; ils étaient :

- 13 fois punctiformes = 72,2 %
dont 7 malades porteurs de diabète patent ou latent,
- 4 fois en plage = 22,2 %
dont 4 malades diabétiques,
- 6 fois exsudatifs = 33,3 %
dont 6 malades atteints de diabète.

On voit que si le type punctiforme est le plus fréquent, il est moins nettement prédominant que dans le type I où l'hypertriglycéridémie est isolée et beaucoup plus importante. D'autre part, le type « en plage » et les exsudats ont toujours été rencontrés dans les cas de diabète.

- Dans le type IV, il y avait 7 cas de dépôts sur 8, soit 87,5 % :

- 6 fois punctiformes = 85,7 %,
- 4 fois en plage = 57,1 %,
- 5 fois exsudatifs = 71,4 %.

Les dépôts punctiformes sont donc encore les plus fréquents, plus que dans le type III d'hyper-

* Note : Le total de 7 obtenu en additionnant les différents types de dépôts, donc supérieur au chiffre 5 désignant le nombre de malades atteints, s'explique par le fait qu'un même malade peut présenter plusieurs sortes de dépôts. Cette remarque reste valable pour le reste de la discussion.

lipidémie mixte, un peu moins que dans le type I d'hyperglycémie exogène, où d'ailleurs les triglycérides étaient à des chiffres supérieurs. Ils sont suivis de près par les exsudats, puis par les plages ; remarquons à ce propos que tous ces malades présentent un trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

— Dans le seul cas de type V, les dépôts étaient punctiformes.

En conclusion, on peut constater que la fréquence des dépôts est sans rapport avec le type d'hyperlipidémie, mais il n'en est pas de même pour leur forme :

— Les dépôts punctiformes, dans 25 cas sur 26, étaient associés à une augmentation des triglycérides, c'est-à-dire les types I, III, IV et V. Ce sont donc les pré-bêta-lipoprotéines et les chylomicrons qui semblent le plus souvent en cause.

— Les dépôts en plages ont été rencontrés avec une plus grande fréquence dans les types II, III et IV, l'étant une seule fois dans le type I. Il faut remarquer que dans les types III et IV, ils étaient toujours associés au diabète ; ils sont donc rencontrés dans les augmentations de pré-bêta-lipoprotéines et bêta-lipoprotéines essentiellement.

— Les exsudats étaient bien plus fréquents dans les types III et IV, toujours associés au diabète, c'est-à-dire au cours des augmentations de bêta- et pré-bêta-lipoprotéines.

Ainsi les dépôts punctiformes orienteraient vers une hypertriglycémie, tandis que leur association à des plages ou des exsudats ferait pencher pour un trouble du métabolisme des sucres, faisant penser type III ou IV. Dans le type II, les plages nous semblent l'aspect le plus fréquent, l'absence de dépôts punctiformes orientant plus volontiers vers ce type.

Il est bien évident qu'il ne s'agit que d'une orientation de recherche, et non d'un diagnostic ferme.

b) Les hémorragies et les micro-anévrismes ont été groupés sous la même rubrique, parce qu'ils vont souvent de pair, et que l'hémorragie est souvent la conséquence de l'anévrisme ; parce qu'il est parfois difficile de distinguer un micro-anévrisme d'une micro-hémorragie punctiforme.

Nous avons rencontré ces lésions 19 fois chez nos 44 malades, soit 43,1 % des cas. Il faut remarquer d'emblée que 16 de ces sujets présentaient un diabète latent ou patent, les 3 autres n'ayant aucun trouble décelable du métabolisme des hydrates de carbone.

On peut là encore les rapporter aux différents paramètres.

1) En fonction de l'âge :

- jusqu'à 60 ans, il n'existe aucune différence de fréquence sensible ; elles sont rencontrées dans 30 à 33 % des cas ;
- de 61 à 70 ans, dans 50 % des cas ;
- au-delà de 70 ans, dans 71 % des cas.

Il apparaît donc que jusqu'à 60 ans, l'âge n'a joué aucun rôle dans notre statistique. Au-delà de cet âge, la fréquence de ces lésions a été plus grande. Comme pour les dépôts, on peut penser qu'un certain temps d'évolution est nécessaire à leur apparition, ce temps étant nettement plus long que pour les dépôts : l'augmentation de fréquence n'apparaissant qu'au-delà de 60 ans au lieu de 40 ans.

2) En fonction des lipides totaux :

- dans les formes mineures d'hyperlipidémie, ces lésions sont rencontrées dans 17 cas sur 35, soit 48,5 % des cas ;
- dans les formes moyennes, 0 cas sur 4, soit 0 % des cas ;
- dans les formes majeures, 2 cas sur 5, soit 40 % des cas.

L'intensité de la surcharge lipidique ne semble donc pas en cause.

3) En fonction du type d'hyperlipidémie :

Comme pour les dépôts, c'est sous cet angle que l'étude de ces lésions du fond d'œil prend tout son intérêt. Voyons donc à propos de chaque type avec quelle fréquence nous avons rencontré hémorragies ou anévrismes :

- dans le type I : 1 fois sur 7, soit 14,3 % des cas ;
- dans le type II : 1 fois sur 4, soit 25 % des cas ;
- dans le type III : 11 fois sur 24, soit 45,8 % des cas, l'anomalie diabète latent ou patent étant retrouvée dans 10 de ces 11 cas ;
- dans le type IV : 6 fois sur 8, soit 75 % des cas.

Il apparaît donc clairement que le type IV est le plus grand pourvoyeur d'hémorragies, puis le type III où un trouble du métabolisme des hydrates de carbone est retrouvé de façon quasi constante. Il en existait aussi 3 cas en dehors de tout trouble décelable du métabolisme des hydrates de carbone.

En conclusion : Le découverte d'hémorragies ou de micro-anévrismes fait en premier lieu penser type III ou type IV ; leurs relations avec l'existence d'un diabète, rencontré 16 fois sur 19, seront envisagées dans un chapitre spécial.

c) Les « corps réfringents » du vitré.

Nous avons décrit et expliqué ce signe en début de chapitre, et nous pensons que sa rareté dans notre statistique est surtout due à la méconnaissance d'une anomalie qui n'avait pas retenu notre attention dès le départ ; la preuve en est, qu'à l'heure où nous écrivons, ces corps réfringents ont été retrouvés 4 fois, sur 12 nouvelles observations non publiées dans notre présente statistique, car trop récentes.

Sur nos 44 cas, nous l'avons noté 5 fois ; nous nous permettons d'y adjoindre ces 4 cas nouveaux, bien que non intégrés dans l'ensemble de notre travail, afin de rendre ce signe mieux interprétable.

Ceci nous amène donc à 9 cas de corps réfringents du vitré :

- dont 4 cas dans le type I, toujours avec sérum très lactescent ; c'est dans ce type que nous avons noté les 3 cas les plus intenses ;
- 1 cas dans le type II, très discret ;
- 3 cas dans le type III, dont 2 avec sérum opalescent ;
- 1 cas dans le type IV, avec sérum opalescent.

Ainsi dans 7 cas sur 9, il y avait opalescence ou lactescence du sérum et les cas les plus intenses existaient dans les hyperchylomicronémies. Dans 8 cas sur 9, il y avait augmentation des triglycérides.

Il s'agirait peut-être d'une forme à minima de la lipémie rétinienne, bien que le cas rencontré dans un type II nous pose des problèmes. Ces corps réfringents pourraient témoigner de la réfraction lumineuse sur des particules grasses ayant filtré à travers les parois vasculaires.

En conclusion : Une intensité marquée des corps réfringents du vitré nous semble être en faveur d'un type I, leur simple présence orientant de préférence vers un type I, III ou IV.

II. — LES AUTRES ARGUMENTS

1° La littérature à ce sujet nous est apparue extrêmement pauvre ; nous n'y avons découvert aucune statistique importante susceptible de fournir des arguments valables.

THOMAS et SMITH rapportent un cas d'hyperlipémie essentielle (type I) présentant au fond d'œil des aires blanc-jaune de taille variée, intéressant toutes les parties du fond d'œil, spécialement le long des trajets des vaisseaux.

BLODI et YARBROUGH, à propos de l'étude d'une famille avec hypercholestérolémie idiopathique (type II), signalent deux cas avec cristaux brillants au fond d'œil et un cas de druses.

Ces aspects sont à rapprocher de ce que nous avons appelé « dépôts lipidiques ».

2° Les études histologiques et expérimentales n'ont guère porté, à notre connaissance, que sur la rétinopathie diabétique. Nous y reviendrons donc plus loin.

Cependant, les remarquables expériences de COOK, bien qu'ayant trait au « rôle des embols gras dans la rétinopathie diabétique », peuvent être citées ici. Après l'injection de différentes sortes de lipides dans les veines de chats, un examen histologique de la rétine et des reins est pratiqué. Ces injections entraînent, à partir de la huitième, l'apparition de micro-anévrismes entourés d'une gaine grasseuse et de localisations multiples. Après douze injections, outre des micro-anévrismes et de petites hémorragies, le signe le plus remarquable est la présence de multiples globules gras dans les espaces péri-vasculaires et dans les parois artériolaires elles-mêmes. Sa description et les microphotographies qui l'accompagnent montrent de façon convaincante que ces micro-anévrismes ont été provoqués par des occlusions capillaires.

On peut supposer que l'augmentation du taux des lipides sanguins agit par un mécanisme voisin d'autant plus néfaste qu'il est plus prolongé.

3° Quant aux arguments thérapeutiques, nous manquons d'un recul suffisant pour leur accorder une réelle signification : d'une part, de nombreux sujets n'ont pas été revus ou suivis de façon assez longue, d'autre part, il n'est pas dit que les quelques améliorations que nous avons obtenues jusqu'ici ne seront pas l'objet de rechutes. Il faut dire enfin que bien des types d'hyperlipidémie ne peuvent bénéficier d'un traitement idéal, parce qu'il n'y en a pas encore. Nous y reviendrons dans un chapitre spécial.

Signalons seulement que nous avons obtenu jusqu'ici :

— 2 résultats positifs dans nos hyperlipidémies de type I, c'est-à-dire régression des signes ophtalmoscopiques parallèlement à la régression de l'hyperlipidémie ;

— 1 résultat positif dans les hyperlipidémies de type II ;

— dans le type III, 5 résultats positifs et 3 stationnaires, dont l'un sur une « rétinopathie diabétique », qui évoluait de façon gravissime depuis quelques mois. Un résultat positif obtenu par photocoagulation n'est évidemment pas compté.

EN RÉSUMÉ

a) Sur la base de 44 observations, on peut conclure que les lésions observées au fond d'œil sont un signe très fidèle d'hyperlipidémie. Statistiquement, on peut dire que la relation hyperlipidémies - lésions ophtalmoscopiques est hautement significative ($p < 0,001$). Si l'on excepte les signes d'athérome, relativement banals à partir d'un certain âge et très fréquemment retrouvés, on peut dire que les 3 signes cardinaux de nos « rétinopathies hyperlipidémiques » sont :

- d'abord les « dépôts lipidiques »,
- puis les hémorragies et micro-anévrismes,
- enfin les corps réfringents du vitré.

b) Des arguments expérimentaux et thérapeutiques, bien qu'encore peu nombreux, vont aussi dans le sens d'une relation de cause à effet entre hyperlipidémies et lésions du fond d'œil.

c) L'installation de ces lésions semble nécessiter un certain temps d'évolution, beaucoup plus que l'importance de la surcharge en lipides qui ne semble pas intervenir. Ainsi :

- les dépôts sont-ils plus fréquents après 40 ans, sans changer de fréquence au-delà de cet âge.
- les hémorragies et micro-anévrismes au-delà de 60 ans.

Là encore, et quel que soit l'âge, une hyperlipidémie est pratiquement toujours associée à de telles lésions.

d) Enfin et surtout, l'aspect du fond d'œil n'est pas le même suivant le type d'hyperlipidémie, justifiant à lui seul le choix de la classification de FREDRICKSON. Les lésions ophtalmoscopiques les plus caractéristiques de chaque type nous semblent actuellement les suivantes * :

1) Pour le type I (hyperchylomicronémie ou hyperglycérémie dépendante des graisses) :

- dépôts punctiformes,
- corps réfringents du vitré, surtout si ce signe est intense.

2) Pour le type II (hyper-bêta-lipoprotéinémie ou hypercholestérolémie pure) :

- dépôts en plage,

Une seule aggravation est jusqu'ici à signaler dans des circonstances que nous verrons plus loin. Là aussi nous manquons de recul.

Il reste néanmoins que ces quelques résultats sont en faveur d'une relation de cause à effet entre la rétinopathie et l'hyperlipidémie.

- les hémorragies, quand elles existent, auraient plus volontiers l'aspect strié, en flammèches ou en plages larges.

3) Pour le type III (hyper-bêta- et pré-bêta-lipoprotéinémie ou hyperlipidémie mixte) :

- les dépôts de type punctiforme sont les plus fréquents. Ils peuvent s'associer par ordre de fréquence avec des exsudats, ou avec des dépôts en plage, ces deux derniers aspects ayant toujours été rencontrés en association avec un trouble du métabolisme des sucres, permettant la dissociation avec le type I ;
- il en est de même pour les hémorragies, particulièrement microhémorragies ou petites plages bien limitées, et micro-anévrismes ;
- les corps réfringents du vitré semblent plus rares et plus discrets que dans le type I.

4) Pour le type IV (hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie ou hyperglycérémie dépendante des hydrates de carbone) :

- les dépôts punctiformes sont encore les plus fréquents, mais suivis de près par les exsudats et les dépôts en plage ;
- c'est dans ce type que les hémorragies et les micro-anévrismes sont les plus fréquents.

L'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas de faire la différenciation avec le type III inductible par les hydrates de carbone.

5) Pour le type V (hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie et hyperchylomicronémie ou hyperglycérémie mixte) :

Nous manquons de cas pour formuler une opinion.

Il faut cependant rappeler qu'il s'agit d'une orientation, et non d'un diagnostic ferme du type d'hyperlipidémie. L'intérêt d'une telle constatation est néanmoins des plus évidents, et mérite de pousser plus loin les statistiques au terme desquelles nous espérons aboutir à une assez grande précision.

* Note : Ces lésions sont d'autant plus évocatrices qu'elles sont associées chez le même malade.

PLANCHE II

Photo n° 1 (Observation n° 1) - Type I.

F o D : Dépôts blancs, confluents, parsemant le pôle postérieur.

Photo n° 2 (Observation n° 1) - Type I.

F o G : Stries hémorragiques évoquant une petite thrombose veineuse -
Quelques dépôts blancs.

Photo n° 3 (Observation n° 2) - Type I.

F o D : Efflorescence de dépôts blanc-jaunâtre à maximum de concentration
central.

Photo n° 4 (Observation n° 22) - Type III.

F o G : Multiples dépôts blancs, surtout péri-papillaires - Artères cuivrées.

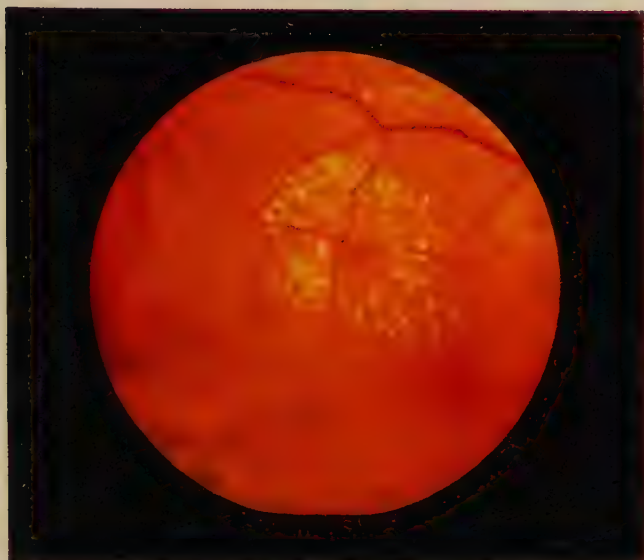
Photo n° 5 (Observation n° 15) - Type III, avec diabète.

F o D : Dépôts blancs - Exsudats - Microanévrismes - Hémorragies de
toutes tailles.

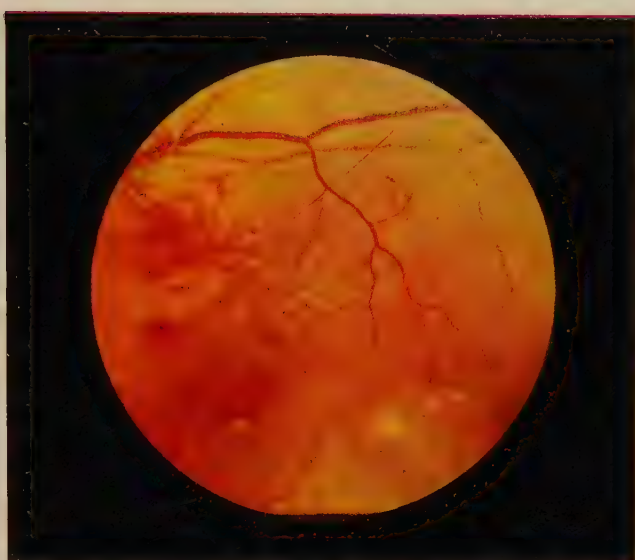
Photo n° 6 (Observation n° 37) - Type IV, avec prédiabète.

F o G : Nombreux placards exsudatifs accompagnés d'assez nombreuses
hémorragies - Artères cuivrées.

1



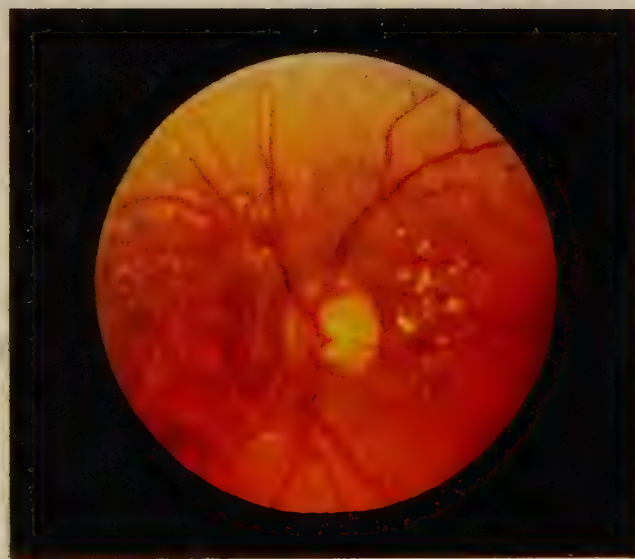
2



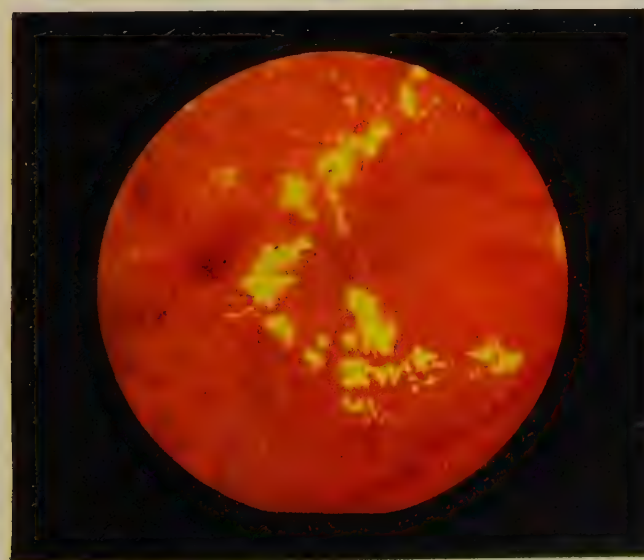
3



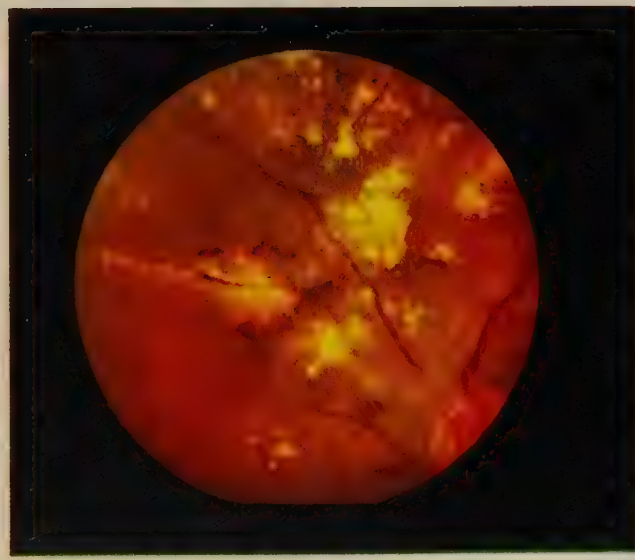
4



5



6



1

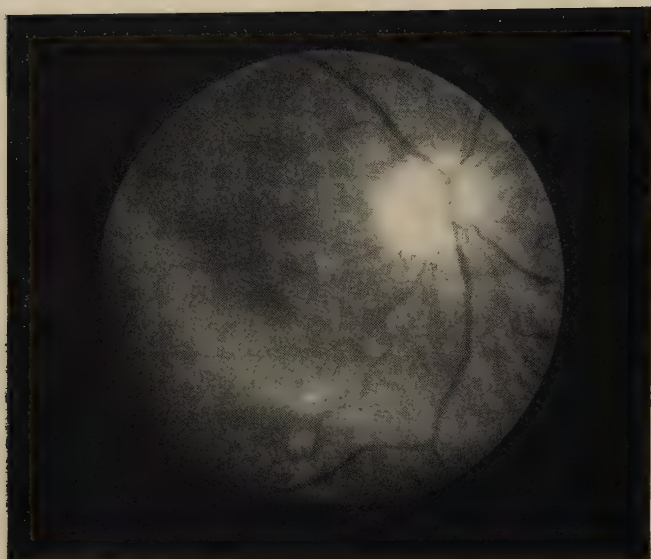


Photo n° 1 (Observation n° 12) - Type III.

F o D : Atrophie optique - Efflorescence de micro-dépôts blancs.

2

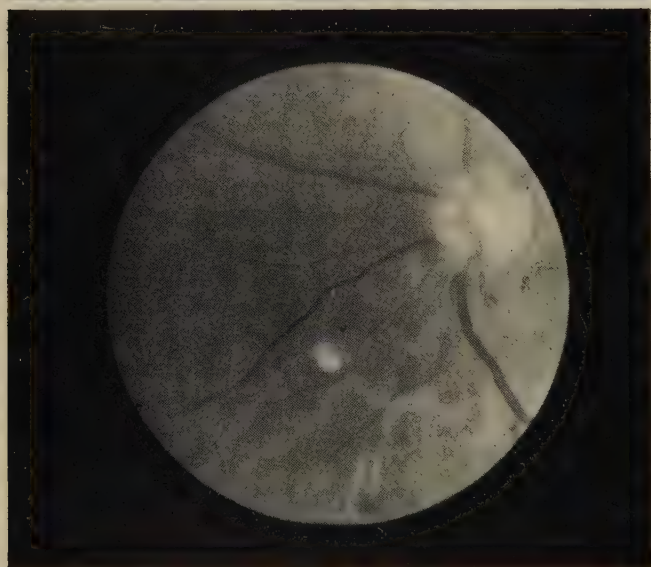


Photo n° 2 (Observation n° 41) - Type IV.

F o G : Artères cuivrées - Présence d'un exsudat.
Hémorragies.
exsudat - Hémorragies.

3

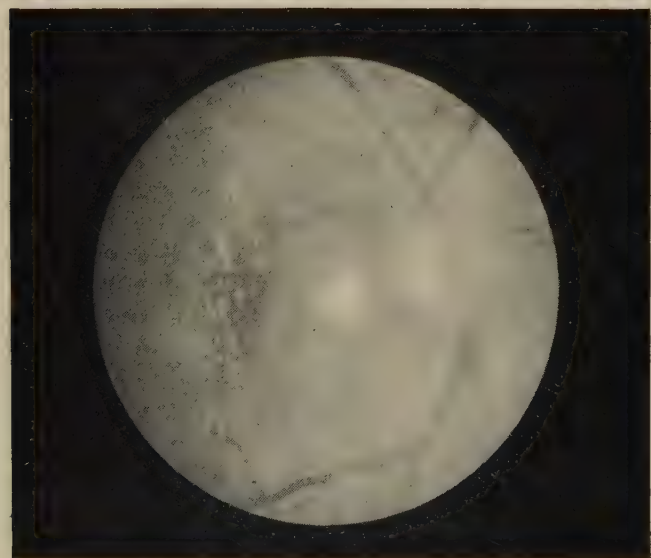


Photo n° 3 (Observation non rapportée car incomplète).

- Hyperlipidémie à 16 g/l.
- Synchisis scintillant.
- Signe de préthrombose.

CHAPITRE III

ROLE DES LIPIDES DANS LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

« Les complications vasculaires du diabète ne dépendent pas directement du trouble hydrocarboné, mais elles sont en relation avec d'autres perturbations métaboliques. » (PAUFIQUE et GUINET.)

D'arguments cliniques reposant essentiellement sur nos observations personnelles, d'arguments histologiques et thérapeutiques, on peut suggérer que la plupart des rétinopathies diabétiques sont en fait des rétinopathies lipidiques.

I. — LES ARGUMENTS CLINIQUES

Ils reposent donc d'une part sur nos propres observations, d'autre part sur certains travaux antérieurs effectués dans ce sens.

A - Nos observations.

1° Les circonstances de découverte de l'association altérations du fond d'œil - hyperlipidémie - diabète, sont intéressantes à rappeler, non seulement pour montrer comment on peut arriver à un tel diagnostic, mais encore pour nous permettre de présenter des séries de cas statistiquement plus homogènes.

Trois types de démarches ont pu nous y conduire :

a) Dans certains cas, il s'agit de malades déjà connus pour diabète et chez lesquels la découverte d'une rétinopathie de type diabétique nous a conduit à pratiquer un bilan lipidique.

15 entrent dans ce cadre, et 13 fois nous avons découvert une hyperlipidémie, soit dans 86,6 %

des cas. Un fait doit être souligné, c'est que les 2 sujets normolipidémiques étaient atteints de rétinite proliférante et qu'un seul parmi les 13 hyperlipidémiques présentait un tel aspect. Il y a là un point particulier qui mériterait d'être éclairci, mais que notre trop faible statistique ne permet pas de résoudre. Il s'agit peut-être d'une forme très particulière de rétinopathie diabétique ; on peut en effet se demander pourquoi certains malades porteurs de rétinite diabétique, même grave, ne présentent jamais de rétinite proliférante, et pourquoi d'autres sont très vite atteints d'une telle complication.

b) D'autres fois pour diabète associé à une hyperlipidémie.

3 seulement sont dans ce cas, et tous trois présentaient des altérations ophtalmoscopiques.

c) Chez d'autres enfin, c'est l'aspect du fond d'œil qui nous a fait découvrir l'hyperlipidémie et le diabète.

Nous avons ainsi pu dépister 7 diabètes gras, dont 5 en l'absence des signes classiques de rétinopathie diabétique, c'est-à-dire microhémorragies et micro-anévrysmes, mais présentant seulement des « dépôts lipidiques ». Il s'agissait en outre chaque fois de diabète latent.

Cette constatation amène à élargir la notion de rétinite pré-diabétique ; cette notion est d'ailleurs un argument de poids pour mettre en doute le rôle de l'hyperglycémie dans la genèse des rétinopathies diabétiques.

2° Vue d'ensemble des diabètes atteints d'hyperlipidémie.

On sait depuis longtemps qu'il existe au cours du diabète des rétinopathies très caractéristiques, et nous venons de montrer qu'il en est de même au cours des hyperlipidémies. Ce qu'il nous importe maintenant de connaître, c'est le rôle des perturbations lipidiques dans la rétinopathie du diabète.

Ce qui a été dit quant à l'âge et à l'importance des lipides totaux est encore vrai ici, nous n'y reviendrons pas. Il est, par contre, nécessaire d'isoler les diabètes au sein des hyperlipidémies dans le but de déterminer un éventuel comportement particulier, sans préjuger d'abord des circonstances de découverte : 23 malades entrent dans ce cadre.

a) L'étude de l'ensemble des aspects ophtalmoscopiques nous servira de point de comparaison.

1) Les dépôts sont retrouvés dans 20 cas sur 23, soit 86,9 % des cas dont :

- 14 fois punctiformes sur ces 20 cas, soit 70 % des cas,
- 8 fois en plage = 40 % des cas,
- 11 fois de type exsudatif = 55 % des cas.

2) Les hémorragies ou micro-anévrismes sont présents 16 fois sur 23, c'est-à-dire dans 69,5 % des cas. Rappelons que pour l'ensemble des hyperlipidémies, ces lésions n'ont été retrouvées que dans 19 cas. Cette écrasante supériorité amène naturellement à penser qu'au cours des hyperlipidémies, l'association d'un trouble du métabolisme des sucres constitue la meilleure condition d'apparition des hémorragies et micro-anévrismes. Elle n'élimine cependant pas le rôle du trouble lipidique, d'abord parce qu'il reste 3 sujets porteurs de ces lésions en l'absence de diabète, mais avec hyperlipidémie, ensuite parce que dans tous les cas, il y avait, par définition, une augmentation des lipides. Elle ne prouve pas non plus le rôle éventuel d'une hyperglycémie, parce qu'un certain nombre de ces altérations sont à mettre sur le compte de diabètes latents ; leur existence dans les prédiabètes n'est d'ailleurs plus à prouver aujourd'hui. L'hypoglycémie au contraire est réputée aggraver les lésions oculaires. Citons à ce propos l'observation n° 14, quasi expérimentale : chez ce malade, diabétique gras connu, on découvrit une hyperlipidémie de type III. La rétinopathie de type diabétique fut alors améliorée par un traitement à visée hypolipidique. Malheureusement traité par insuline, ce patient présenta lors d'une hospitalisation une courte période d'hypoglycémie ; dès le lendemain, il nous fut donné d'observer une importante flambée hémorragique aux deux fonds d'yeux.

3) Les corps réfringents du vitré n'ont été observés que 2 fois. Nous ne reviendrons pas sur ce signe jusqu'ici trop rare.

b) Aspect ophtalmoscopique en fonction du type de diabète.

1) Sur 8 diabètes gras latents :

- Les dépôts sont retrouvés 7 fois = 87,5 % des cas, c'est-à-dire avec la même fréquence que l'ensemble des diabètes. Ils sont :
- 7 fois punctiformes = 100 %,
- 1 fois en plage = 14,3 %,
- 1 fois exsudatifs = 14,3 %.

Ainsi les dépôts punctiformes sont les plus fréquents, les deux autres types l'étant beaucoup moins.

- Les hémorragies 3 fois = 37,5 %. Elles sont donc moins fréquentes que dans l'ensemble de la statistique, mais présentes dans un pourcentage non négligeable.

2) Sur 8 diabètes gras patents :

- Les dépôts sont retrouvés 7 fois = 87,5 % des cas, donc avec la même fréquence que dans le type précédent et que dans tous les diabètes. Ils sont :
- 2 fois punctiformes = 28,5 %,
- 5 fois en plage = 71,4 %,
- 5 fois exsudatifs = 71,4 %.

C'est-à-dire que les punctiformes sont moins fréquents, tandis que les deux autres types le sont plus.

- Les hémorragies existent dans 7 cas = 87,5 % des cas, donc beaucoup plus souvent que dans le type précédent de diabète.

3) Sur 7 diabètes insulino-prives patents :

- Les dépôts sont retrouvés 6 fois = 85,7 % des cas, donc avec une fréquence semblable à celle de l'ensemble. Ils sont :
- 5 fois punctiformes = 83,3 %,
- 2 fois en plage = 33,3 %,
- 5 fois exsudatifs = 83,3 %.
- Les hémorragies existent dans 6 cas = 85,7 % des cas, donc plus souvent que dans le premier type, et aussi souvent que dans le second.

En conclusion :

1) Les dépôts sont retrouvés avec la même fréquence dans les trois types de diabètes que nous avons distingués et avec une fréquence très voisine de celle de l'ensemble des hyperlipidémies (79,5 % des cas). C'est un argument en faveur du rôle des lipides dans leur apparition, et non de « l'imprégnation glucidique » qui est très variable ou absente.

2) La grande dispersion de la forme de ces dépôts ne s'explique pas si l'on ne considère que le type de diabète. Cette dispersion s'explique mieux si l'on souligne que ces différents types de diabète sont inégalement répartis au sein des types III et IV d'hyperlipidémie. Ce qui revient à dire que la fraction lipidique perturbée joue un plus grand rôle que le type du diabète. Et c'est une raison de plus pour penser que les lipides ont un rôle plus grand que les sucres dans la genèse des dépôts observés dans les rétinopathies des diabètes.

3) Les hémorragies quant à elles, sont moins fréquentes dans le diabète gras latent que dans les deux autres types de diabète, où elles sont cependant retrouvées avec une égale fréquence. On peut donc supposer que le trouble du métabolisme des sucres est un facteur aggravant, d'autant plus, on l'a vu, que l'association du diabète avec une hyperlipidémie accompagnait la plus grande part des hémorragies de notre statistique. Nous confirmons l'opinion classique que ce sont davantage les variations de la glycémie et en particulier les hypoglycémies qui interviennent, que l'imprégnation glucidique ; nous reviendrons sur cette hypothèse. Le rôle de l'hyperlipidémie reste pour sa part un fait des plus probables, car les perturbations lipidiques sont toujours présentes et s'accompagnent d'hémorragies en dehors de toute hyperglycémie et même en dehors de toute perturbation du métabolisme des hydrates de carbone.

c) Aspects ophtalmoscopiques en fonction du type d'hyperlipidémie.

Les troubles du métabolisme des sucres sont l'apanage des types III et IV d'hyperlipidémie dans notre statistique. Une anormale tolérance aux sucres peut exister dans le type V, ce n'est pas le cas pour notre seul malade de ce type. Nous n'aurons donc à envisager que les types III et IV.

1) Dans le type III, 15 fois un diabète a été dépisté. Sur ces 15 diabétiques :

- Les dépôts sont retrouvés 13 fois = 86,6 % des cas. Ils sont :
- 8 fois punctiformes sur 13 = 61,5 %,

- 4 fois en plage = 30,7 %,
- 6 fois exsudatifs = 46,1 %.

— Les hémorragies et micro-anévrismes dans 10 cas = 66,6 % des cas. Un seul cas de telles lésions est noté dans le type III en dehors du diabète.

2) Dans le type IV, les 8 malades par définition présentent un diabète :

— Les dépôts existent 7 fois, c'est-à-dire dans 87,5 % des cas. Ils sont :

- 6 fois punctiformes = 85,7 %,
- 4 fois en plage = 51,7 %,
- 5 fois exsudatifs = 71,4 %.

— Les hémorragies et micro-anévrismes, 6 fois = 75 % des cas.

En conclusion :

1) Les dépôts dans leur ensemble sont retrouvés avec la même fréquence dans les deux types d'hyperlipidémies et dans l'ensemble des diabètes.

2) Par contre, en ce qui concerne la forme de ces dépôts, on peut constater que chacun de leurs aspects est plus fréquent dans le type IV que dans le type III. On peut donc en conclure que le type IV est celui où les différentes formes de dépôts s'associent le plus souvent chez un même malade.

3) Les hémorragies sont elles aussi plus fréquentes dans le type IV que dans le type III « inductible » par les hydrates de carbone.

Il ressort de toutes ces constatations que, même parmi les diabètes, le type IV entraîne des lésions chorioretiniennes plus sévères que le type III, tant en ce qui concerne les hémorragies que les dépôts lipidiques. Il faut par ailleurs rappeler qu'au sein du type III, les malades atteints de diabète présentent des altérations plus fréquentes et plus graves que l'ensemble des hyperlipidémiques de type III ; c'est pourquoi on doit soupçonner le trouble du métabolisme des hydrates de carbone d'être un facteur aggravant ; le problème est d'en connaître le mécanisme.

3° Etude statistique :

a) But de cette étude.

Afin de déterminer si la rétinopathie était due au diabète ou à l'hyperlipidémie, nous avons pratiqué une étude statistique comparant l'aspect du fond d'œil chez des sujets diabétiques, les uns hyperlipidémiques, les autres normolipidémiques.

b) Méthode.

Pour comparer des populations homogènes, nous avons choisi des sujets de sexe comparable, situés dans les mêmes tranches d'âge.

Afin de ne pas détruire cette homogénéité, nous n'avons pas inclus dans cette étude les malades chez qui le diabète était méconnu au départ, ni ceux atteints de rétinopathie proliférante, car il nous semble s'agir d'une forme particulière de rétinopathie.

Etant donné le petit nombre de patients observés, nous avons là encore retenu la technique du χ^2 , avec coefficient de correction de YATES.

d) Résultats.

Le calcul statistique donne $\chi^2 = 12,86$
soit $p < 0,001$

Ce qui est un résultat hautement significatif.

e) Conclusion.

La responsabilité de l'hyperlipidémie apparaît donc de façon hautement significative.

Etant donné le faible nombre de sujets étudiés, il faut interpréter ce résultat avec prudence. Le seuil de confiance nous paraît cependant suffisant pour qu'on puisse tenir compte dès maintenant de ce résultat.

B - L'étude de la littérature, à ce sujet, vient nous fournir des arguments de poids.

Tableau VI : Rôle de l'Hyperlipidémie dans la Rétinopathie diabétique
Etude statistique

Tranches d'âge	F.O. des sujets hyperlipidémiques				F.O. des sujets normolipidémiques			
	Nombre de sujets	Dépôts	Hgies ou Anévrismes	Total des F.O. an ^x	Nombre de sujets	Dépôts	Hgies ou Anévrismes	Total des F.O. an ^x
- 20 - 40	1	0	1	1	2	0	0	0
- 41 - 50.	2	2	2	2	0	0	0	0
- 51 - 60.	5	4	3	4	2	0	0	0
- 61 - 70.	4	4	4	4	1	0	0	0
- > 70.	3	3	3	3	1	0	0	0
Total général .	15	13	13	14	6	0	0	0

Le calcul statistique donne : $\chi^2 = 12,86$

$p < 0,001$

ce qui est hautement significatif.

c) Matériel (tableau VI).

21 diabétiques ont ainsi été comparés, de 20 à plus de 70 ans, dont 15 hyperlipidémiques et 6 normolipidémiques.

— Chez les 15 hyperlipidémiques, 14 fois il existait une rétinopathie, dont 13 fois des dépôts et 13 fois des hémorragies ou micro-anévrismes. Les signes d'athérome n'ont pas été retenus là non plus.

— Chez les 6 normolipidémiques, nous n'avons relevé aucun cas de rétinopathie, un seul dépôt ou une seule hémorragie étant considérés comme suffisants.

1° Les travaux de IANNAcone et KORNERUP méritent une place à part. Leur étude a porté sur 100 diabétiques :

— la rétinopathie diabétique a été trouvée chez 41 des 100 patients ;

— il n'a pas été noté de rétinopathie chez 59 sujets.

Le bilan lipidique pratiqué chez ces diabétiques leur permet d'aboutir aux conclusions suivantes : le cholestérol et les phospholipides étaient plus élevés chez les porteurs de rétinopathie, mais pas de façon significative ($p > 0,05$). Par contre, le niveau des lipides totaux était plus

élevé de façon statistiquement significative ($p < 0,05$).

Le dosage direct des triglycérides n'est malheureusement pas rapporté, ce n'était pas en effet à cette époque un examen courant. Cependant si l'on reprend les observations, par le calcul du taux des triglycérides de façon indirecte, selon la formule :

$$\text{Triglycérides} = \text{Lipides totaux} \\ - (\text{Cholestérol} \times 3)$$

on voit que ce taux est supérieur à 2 g/l dans 21 des 41 cas de rétinopathie, et que le taux du cholestérol est inférieur au tiers de celui des lipides totaux dans 39 cas. Les triglycérides semblent donc être, comme pour nos malades, la fraction la plus habituellement augmentée.

Ces 100 cas de diabète permettent là aussi de conclure que, **dans la rétinopathie diabétique, le rôle de l'hyperlipidémie apparaît de façon statistiquement significative.**

2° Parmi les autres publications citons :

a) Celle de LARSEN qui constate que les lipides totaux sont augmentés chez les malades atteints de rétinite et de néphropathie diabétique.

b) Celle de KOJIMA qui aboutit à des conclusions similaires. Pour lui, l'incidence de la rétinopathie serait plus élevée dans le groupe qui a le plus de lipoprotéines, bien que cela ne soit pas significatif, mais seulement une tendance.

Nous n'avons, quant à nous, relevé aucune corrélation significative entre l'importance de la surcharge lipidique et la gravité de la rétinopathie.

c) Celle de STRELTSOVA qui rapporte l'examen de 260 diabétiques, dont 160 avec atteinte vasculaire du fond d'œil parmi lesquels 54 avec rétinopathie et 115 avec vasopathie.

Il conclut que les troubles du métabolisme des lipides et des protéines sont de grande importance dans la pathogénie de la rétinopathie et de la vasopathie.

En conclusion : De nombreux arguments cliniques, qu'ils viennent de nos propres observations ou de la littérature, mettent en cause de façon significative la responsabilité d'une perturbation du métabolisme des lipides dans la genèse de la rétinopathie diabétique.

II. — LES ARGUMENTS HISTOLOGIQUES

Assez rares sont les examens histologiques et pour notre part nous ne pouvons en présenter.

1° Certaines publications soulignent la nature lipidique des exsudats.

Ainsi ASHTON a noté la présence de matériel lipidique dans la rétine et les lésions rétinienues des diabétiques, supputant le rôle possible d'embolies graisseuses dans l'histogénèse de ces lésions. Il évoque aussi l'importance des lipoprotéines dans le développement des complications rétinienues et rénales diabétiques.

LARSEN rappelle que les exsudats secs de la rétinopathie diabétique contiennent toujours du matériel graisseux.

Cet argument est d'ailleurs de portée limitée, puisque cette dégénérescence peut fort bien être le fait d'un simple désordre local. Certains auteurs, dont LEOPOLD, pensent que les exsudats représentent soit une microglie chargée en lipides provenant des neurones phagocytés, soit de dégénérescence graisseuse et de gonflement des neurones endommagés.

On ne peut cependant manquer d'être frappé par le nombre de publications rappelant, comme un leit-motiv, le terme de corps gras à propos de l'examen anatomopathologique des rétinites diabétiques.

2° Les remarquables travaux de CHESTER et BANKER viennent confirmer de façon éclatante « le rôle des thrombi lipidiques dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique ». Nous citons largement ces travaux, assortis de magnifiques photographies de coupes histologiques.

a) Leur étude porte sur l'examen clinique et histologique des yeux de 13 sujets porteurs de rétinite diabétique, et de 3 sujets témoins :

- chez les patients non diabétiques, il n'a pas été trouvé d'accumulation de lipides ;
- parmi les diabétiques, la découverte de thrombi lipidiques dans les capillaires rétinienues, les artérioles et dans pratiquement chaque micro-anévrisme amène les auteurs à conclure que le rôle de ces thrombi est capital dans la genèse de la rétinite et des micro-anévrismes.

Cependant les fractions lipidiques intervenant dans la composition de ces thrombi n'ont pu être déterminées de façon précise. Différents examens semblent montrer qu'il s'agit d'acides gras et de graisses neutres.

b) Dans leurs commentaires, ils rappellent les expériences de COOK que nous avons citées au précédent chapitre ; elles viennent confirmer leur conception. Rappelons simplement que cet auteur, par l'injection de lipides dans les veines de chats, provoque l'apparition d'anévrismes à localisations multiples dans les rétines et les reins.

III. — LES ARGUMENTS THÉRAPEUTIQUES

Ils sont encore restreints comme est encore souvent aléatoire le traitement des hyperlipidémies de type III et IV. Ils méritent néanmoins une mention. Nous n'avons retenu évidemment que les améliorations obtenues par une normalisation du taux des lipides.

1° Certains auteurs ont signalé la diminution ou la disparition des exsudats par de tels traitements.

LEOPOLD, à propos des travaux de VAN ECK, rapporte que sur un groupe de 12 malades avec rétinopathie diabétique, tous d'ailleurs hyperlipidémiques, une diminution des exsudats, en nombre et en taille, a toujours été obtenue grâce à un régime pauvre en graisses et sans modification du traitement du diabète si celui-ci était bien équilibré. Il n'y a jamais eu apparition d'exsudat nouveau.

HOUTSMULLER, au bout d'un an d'observation, note une corrélation significative entre la disparition des exsudats et la diminution des lipides sanguins.

2° En ce qui concerne nos malades, nous pensons manquer de recul pour faire de l'évolution thérapeutique un argument de poids.

D'ores et déjà, cependant, nous pouvons signaler 5 résultats positifs, l'amélioration portant essentiellement sur la diminution ou la disparition des exsudats. Sur ces 5 malades, 3 présentaient des hémorragies ou micro-anévrismes qui ont toujours eu tendance à diminuer, voire à disparaître dans un cas, où il existait une seule microhémorragie.

Une stabilisation a été obtenue chez 2 malades, dont l'un présentait depuis un an une rétinopathie d'évolution très sévère.

Une seule aggravation est à signaler (Observation n° 14) dans des circonstances que nous avons relatées au début de ce chapitre, c'est-à-dire phase d'hypoglycémie qui s'est accompagnée d'une poussée hémorragique chez un sujet au diabète mal traité.

En conclusion : La thérapeutique de l'hyperlipidémie, quand elle est efficace, est susceptible d'améliorer la rétinopathie diabétique, sans modifier le traitement du diabète s'il est bien équilibré. C'est tout de même un argument en faveur du rôle des lipides dans la genèse de cette rétinopathie, c'est aussi un espoir à ne pas négliger.

IV. — FRACTIONS LIPIDIQUES RESPONSABLES

Après avoir montré le rôle indiscutable des lipides dans la genèse de la rétinopathie diabétique, on peut aller plus loin, et se demander si certaines fractions lipidiques sont plus toxiques que d'autres pour la rétine.

1° Certains auteurs se sont déjà penchés sur ce problème.

LARSEN rappelle que le cholestérol n'est pas augmenté de façon appréciable et met en cause les lipoprotéines de surface de flottation : Sf 12 - 20. C'est-à-dire les plus légères parmi les bêta-lipoprotéines, qui sont essentiellement augmentées dans le type III, et peu dans le type II.

ASHTON signale que KEIDING et ENGELBER ont eux aussi montré une relation entre l'existence d'une rétinopathie et la même fraction de lipoprotéines.

IANNACONE et KORNERUP, nous l'avons vu, ont trouvé que le cholestérol et les phospholipides n'étaient pas augmentés de façon significative, alors que l'étaient les lipides totaux. D'un calcul approximatif simple, il ressort que les triglycérides sont la fraction la plus habituellement perturbée. On peut donc penser que leurs malades entraient dans le type III ou IV de FREDRICKSON.

2° Dans nos 23 observations de « rétinopathies diabétiques » nous avons vu que :

- 15 appartenaient au type III,
- et 8 au type IV.

Si l'on considère les fractions lipidiques simples, on peut donc conclure que :

- le cholestérol était augmenté de façon modérée dans 15 cas,
- les triglycérides de façon modérée ou importante dans les 23 cas.

Si l'on se rapporte aux fractions lipoprotéiques :

- il s'agissait dans 15 cas d'une hyper-bêta-lipoprotéïnémie (type III),
 - et dans 8 cas d'une hyper-pré-bêta-lipoprotéïnémie (type IV),
- et l'on a vu que les hyper-pré-bêta-lipoprotéïnémies entraînaient les rétinopathies plus graves.

D'une façon générale, on peut donc conclure que **les triglycérides sont très habituellement en cause et que les pré-bêta-lipoprotéines engendrent des rétinopathies plus sévères que les bêta-lipoprotéines.**

V. — APERÇU PATHOGÉNIQUE

Il serait prétentieux de vouloir donner une pathogénie entière et définitive de la rétinopathie diabétique. Tout ce que nous dirons pourra être contredit ou complété. D'ores et déjà, on peut cependant avancer quelques idées qui ne doivent être considérées que comme des hypothèses de travail.

1° L'histopathogénie de cette rétinopathie peut être envisagée.

a) CHESTER et BANKER, sur la base des travaux que nous venons de citer, proposent une conception uniciste de cette pathogénie :

1) les thrombi lipidiques seraient la cause des micro-anévrismes.

2) les corps cytoïdes et les hémorragies seraient la conséquence de l'ischémie produite par les occlusions vasculaires.

b) POPE va plus loin et envisage la dynamique de ces lésions. Il se base sur l'examen comparatif des rétines de 4 sujets diabétiques et de 4 non diabétiques. Dans les sections des diabétiques, il est frappé par plusieurs faits :

— Présence de dépôts anormaux de corps gras dans la paroi des capillaires et les anévrismes ;

— Bouchons de graisse dans la lumière des capillaires, et dépôts de lipides dans les cellules endothéliales ;

— Parfois, capillaires distendus de 3 à 4 fois leur diamètre normal par des lipides, sans formation anévrismale.

Après discussion, il propose le mécanisme suivant de formation des anévrismes : ils seraient dus à l'accumulation de graisses dans la paroi des vaisseaux, avec comme conséquence leur distension, si bien que ces graisses font hernie à travers les mailles du réticulum. Un petit anévrisme se développe alors par cette hernie entre les fibres du réticulum.

Il va même plus loin, suggérant la raison de la localisation de ces lésions sur la rétine. Il pourrait s'agir de facteurs locaux nécessaires à l'absorption des graisses ; d'une part, la stase veineuse est un fait bien connu dans la rétinopathie diabétique ; d'autre part, la pression intra-vasculaire dans la rétine doit toujours être supérieure à la pression intra-oculaire pour que la circulation puisse se faire. La superposition de cette stase et d'un gradient de pression à respecter, particulièrement dans les états hyperlipidémiques, pourrait être une cause d'absorption des graisses par les cellules endothéliales, soit directement à partir du sérum, soit à partir des embols graisseux.

2° Pourquoi et comment ces dépôts et ces thrombi se constituent-ils ?

On peut se demander en effet quel est le rôle respectif des perturbations du métabolisme des lipides et de celui des sucres.

a) Le rôle du sucre sur l'artère ressort des travaux de YUDKIN et de ceux de KINGSBURY. Quoi qu'il en soit, KENDALL explique ainsi le rôle du sucre sur l'artère :

1) L'intégrité de la paroi artérielle exige une glycémie et une insulémie normales. En effet :

— l'insuline assure la pénétration du glucose dans les cellules de l'intima qui ne peuvent vivre qu'en utilisant la glycolyse anaérobie ;

— elle assure aussi l'incorporation des acides gras alimentaires dans le tissu adipeux de réserve.

2) Faute d'une glycémie et d'une insulémie suffisantes, la paroi de l'artère court un double risque :

— le métabolisme des cellules de l'intima est perturbé,

— et les acides gras circulants infiltrent ces cellules.

b) Le rôle des lipides résulte de trois propriétés élémentaires du métabolisme de la paroi artérielle (BEAUMONT J.-L. et coll.).

1) Il y a en permanence un transfert de lipoprotéines contenant des lipides et du cholestérol, du sang vers la paroi artérielle.

2) La paroi artérielle est incapable de synthétiser du cholestérol, et tout cholestérol qui s'y trouve provient de la lumière du vaisseau.

3) Le cholestérol provenant de la circulation est normalement excrété dans les veines et les lymphatiques adventiciels. Mais il existe une « capacité maximum d'excrétion ».

c) Il peut donc y avoir accumulation de lipides dans deux conditions essentielles :

1) Lorsque la quantité de lipides augmente et déborde la capacité d'excrétion maxima. C'est le cas en particulier des hyperlipidémies.

2) Lorsque la capacité d'excrétion maxima diminue, ce qui peut être le cas d'un certain nombre d'agressions hormonales ou toxiques (BEAUMONT). Et, si l'on s'en rapporte à la théorie de KENDALL, faute d'une glycémie et d'une insulémie suffisantes, facteur de souffrance des cellules de l'intima.

3° Conclusion :

Hyperlipidémie et diabète semblent donc réunir les conditions de choix à la réalisation d'une rétinopathie, et particulièrement lorsqu'il existe des variations de la glycémie, surtout les hypoglycémies qui privent l'intima artérielle du

glucose nécessaire à un métabolisme normal, permettant alors les dépôts de lipides en excès.

C'est par ailleurs un fait bien connu de tous les ophtalmologistes que l'hypoglycémie des diabétiques est plus grande pourvoyeuse de rétinopathies sévères, qu'une glycémie régulièrement au-dessus de la normale. Nous avons suffisamment envisagé ce problème pour n'y pas revenir.

EN RÉSUMÉ

Nous pouvons dire :

1° Que l'hyperlipidémie est la cause essentielle de la rétinopathie diabétique. Tout un faisceau d'arguments viennent le prouver :

a) Arguments cliniques montrant que la rétinopathie dépend beaucoup plus du type d'hyperlipidémie que de celui du diabète, et plus de l'existence d'un trouble du métabolisme des lipides que de celui des glucides. La statistique à ce sujet est hautement significative : $p < 0,001$.

b) Arguments histologiques, soulignant la nature lipidique des exsudats, et le rôle des thrombi lipidiques dans la pathogénie de la rétinopathie.

c) Arguments thérapeutiques enfin montrant que la rétinopathie diabétique est améliorable par le seul traitement normolipémiant.

2° Que les fractions lipidiques en cause sont essentiellement les triglycérides sur le plan des

fractions lipidiques, tandis que sur celui des lipoprotéines, ce sont les bêta- et pré-bêta-lipoprotéines, ces dernières se montrant les plus agressives.

3° Que l'hyperlipidémie et le diabète réunissent les meilleures conditions à la réalisation de cette rétinopathie.

Les lipides en excès entraînent la formation de dépôts, hémorragies et micro-anévrysmes par formation de thrombi lipidiques et infiltration des parois vasculaires. Cette dernière condition se réalise d'autant mieux que la glycémie est basse, et donc le diabète mal équilibré, privant alors la paroi artérielle de l'énergie nécessaire à l'excrétion des lipides.

Ainsi l'hyperlipidémie nous semble être la cause et le diabète un facteur particulièrement favorisant. C'est pourquoi nous proposons le terme de « **rétinopathie hyperlipidémique du diabète** ».

CHAPITRE IV

FOND D'OEIL, ATHÉROME ET HYPERLIPIDÉMIES

Nous avons réservé un chapitre spécial à ce sujet pour plusieurs raisons :

1) D'abord parce que les signes d'athérome au fond d'œil sont banals à partir d'un certain âge, et qu'ils ne sont pas propres aux hyperlipidémies.

2) Ensuite pour ne pas alourdir notre exposé par un signe qui ne lui apporterait actuellement rien de plus.

3) Enfin parce que la relation athéromateuse et hyperlipidémies est une vaste question qui dépasse le cadre de cette étude.

Mais les lésions athéromateuses font partie du tableau ophtalmoscopique des hyperlipidémies et méritent à ce titre une mention. Cependant nous serons brefs et n'envisagerons que deux aspects de la question :

1) Les signes d'athérome au fond d'œil selon le type d'hyperlipidémie ;

2) La relation entre les altérations du fond d'œil et la maladie artérielle générale.

Deux stades d'athérome seulement seront distingués ; nous parlerons :

1) D'athérome discret, quand l'examen ophtalmoscopique ne décèle qu'une modification de la coloration ou du trajet des artères ;

2) D'athérome marqué, quand apparaissent des signes de croisement artério-veineux, des modifications de calibre artériel ou veineux ou des signes plus marqués. Quant aux dépôts secs ou exsudatifs et aux hémorragies et micro-anévrismes, ils n'ont rien de propre à l'athéromatose et peuvent fort bien se rencontrer isolés.

I. — Y A-T-IL RELATION ENTRE LES MANIFESTATIONS ATHÉROMATEUSES DU FOND D'ŒIL ET LE TYPE D'HYPERLIPIDÉMIE ?

Au total, nous avons rencontré ce signe 37 fois sur 44, soit 84 % des cas.

Il était :

— 22 fois discret sur 37 = 59,4 %,

— et 15 fois marqué = 40,5 %.

Selon la fréquence, les signes d'athérome se sont rencontrés dans l'ordre, d'abord dans le type IV, puis les types III, I et II.

Selon la gravité, vient en tête le type II, puis les types IV, III et I.

II. — RELATIONS ENTRE LES ALTÉRATIONS OPHTALMOSCOPIQUES D'ATHÉRO-SCLÉROSE ET L'EXISTENCE D'UNE MALADIE ARTÉRIELLE GÉNÉRALE.

Nous avons distingué trois rubriques de maladie artérielle :

1) Hypertension artérielle isolée ;

2) Atteinte unifocale, qu'il s'agisse d'insuffisance circulatoire cérébrale, d'insuffisance coronaire ou d'insuffisance des membres inférieurs ;

3) Atteinte plurifocale quant au moins deux altérations sont associées.

1° Vue d'ensemble :

Le nombre de malades atteints d'une maladie artérielle décelable sur le plan clinique était de 23 sur 44 hyperlipidémies, soit 52,2 % des cas. On voit donc que les manifestations ophtalmos-

copiques (84 %) sont plus fréquentes, d'où l'on peut déduire qu'elles sont plus précoces ; il n'y a là rien d'étonnant car leur expression sémiologique est beaucoup plus fine.

Parmi les 23 malades atteints cliniquement, on a pu déceler au fond d'œil :

a) 21 fois des signes d'athérome, soit 91,3 % des cas, ce qui est à peu près constant. Parmi ceux-ci :

- 10 présentaient des signes d'athérome discret = 47,6 %,
- et 11 des signes marqués = 53,4 %.

b) 19 fois des dépôts = 82,6 %, ce qui correspond à la moyenne générale des hyperlipidémies.

c) 12 fois des hémorragies ou micro-anévrismes = 52,1 %, et c'est très légèrement supérieur à la moyenne générale des hyperlipidémies.

2° Etude des signes ophtalmoscopiques en fonction de l'hypertension artérielle isolée. L'H.T.A. était isolée dans 9 cas, et l'on a découvert au fond d'œil :

a) 8 fois des signes d'athérome = 88,8 % des cas :

— 4 fois discrets sur 8 = 50 %

— et 4 fois marqués = 50 % ;

b) 8 fois des dépôts = 88,8 % des cas ;

c) 5 fois des hémorragies = 55,5 % des cas.

3° Quand il existait une atteinte artérielle unifocale, et ce fut 8 fois le cas, la fréquence et la gravité des altérations ophtalmoscopiques furent sensiblement les mêmes que précédemment.

4° Dans les atteintes artérielles plurifocales, c'est-à-dire dans 6 cas.

a) 6 fois des signes d'athérome ont été découverts = 100 % :

— 2 fois discrets = 33,3 %

— et 4 fois marqués = 66,6 % ;

b) 6 fois des dépôts = 100 % ;

c) 4 fois des hémorragies et micro-anévrismes = 66,6 %.

Tous ces signes étaient donc plus fréquents et plus graves que dans chacun des cas précédents et que dans l'ensemble des hyperlipidémies.

EN RÉSUMÉ

Au cours des hyperlipidémies :

1° Les signes ophtalmoscopiques d'athérome :

— sont moins fréquents et moins graves dans le type I ;

— ils sont régulièrement plus fréquents et plus graves dans le type IV puis dans le type III ;

— le type II semble se distinguer par une

sévérité plus grande, alors que la fréquence des manifestations athéromateuses serait moindre, autant qu'on puisse en juger sur le petit nombre de nos cas.

2° S'il existe une atteinte artérielle plurifocale, tous les signes ophtalmoscopiques sont plus fréquents et plus graves qu'en cas d'atteinte unifocale.

CHAPITRE V

APPELLATIONS OPHTALMOSCOPIQUES DIVERSES ET HYPERLIPIDÉMIES

À la lumière de nos observations et d'un certain nombre de publications, nous nous sommes demandé si sous certaines dénominations telles que : altérations séniles de la rétine, dépôts de cholestérol, capillarose, rétinite circinée, verrucosités hyalines, ne se cachaient pas en fait des formations lipidiques infiltrant telle ou telle couche de la rétine et dues en particulier aux hyperlipidémies. Certaines constatations nous ont même suggéré que les dégénérescences maculaires séniles sont peut-être en rapport avec un trouble du métabolisme des lipides.

Il ne s'agit là que d'hypothèses de recherche, nécessitant, pour être acceptées, d'être plus amplement prouvées. Quelques faits troublants méritent néanmoins d'être rapportés.

I. — PARLANT DES ALTÉRATIONS HISTOLOGIQUES SÉNILES DE LA RÉTINE

STREIFF et BABEL écrivent : « Au niveau des cellules ganglionnaires, on peut mettre en évidence de fines gouttelettes de graisse intracellulaires, ainsi qu'une certaine pigmentation de nature inconnue, mais vraisemblablement lipidique. »

II. — LES DÉPÔTS DITS DE CHOLESTÉRINE

Ils désignent des taches blanches, d'aspect brillant ou en paillettes, parfois polychromes ; ils sont connus depuis longtemps.

Nous en avons très fréquemment rencontré dans nos hyperlipidémies, prenant le plus fréquemment l'aspect « en plages ». Les types II (hypercholestérolémie) et IV (hypertriglycéri-

démie) en étaient les plus grands pourvoyeurs. Peut-être ne sont-ils pas constitués que de cholestérol, mais aussi d'autres lipides. BLODI et YARBROUGH signalent la présence de cristaux jaunâtres au fond d'œil d'hypercholestérolémies essentielles ; ils pensent se trouver en présence de cristaux de cholestérol, qui n'auraient donc pas l'aspect brillant classiquement admis.

SABBADINI aurait constaté qu'une hypercholestérolémie leur est toujours associée, mais ces faits n'ont pas été confirmés. Si bien que STREIFF et BABEL concluent : « Il est possible que les recherches biochimiques ultérieures pourront donner des renseignements plus précis. »

C'est aussi notre avis. Si la responsabilité des hyperlipidémies semble probable, elle nécessite, pour être admise, d'être prouvée de façon plus concrète.

III. — LA NOTION DE CAPILLAROSE EST AVANT TOUT CLINIQUE

Facile pour l'ophtalmologiste, mystérieux à souhait pour le généraliste, ce terme mériterait d'être précisé, car sont légions les fonds d'yeux où on le retrouve.

Selon STREIFF, il s'agirait de lésions capillaires dans les couches médianes de la rétine, qui, s'oblitérant, provoquent des foyers localisés de nécrose rétinienne. Il souligne cependant que la lésion histologique originelle n'est pas connue avec certitude. Il pourrait aussi s'agir, selon GOLDMANN, de micro-anévrysmes oblitérés. Tout ceci nous rappelle fort les travaux de CHESTER et BANKER sur les thrombi lipidiques.

Nous avons fréquemment retrouvé un tel aspect dans nos hyperlipidémies, particulièrement dans les cas où les triglycérides étaient élevés (types I, III et IV). Il nous semble d'ailleurs très difficile de distinguer à l'ophtalmoscope et même au biomicroscope un aspect lacunaire d'un dépôt quand la lésion est punctiforme.

Quoi qu'il en soit, d'une lacune ou d'un dépôt, les bilans lipidiques que nous avons pratiqués sur de tels aspects ont montré de façon significative qu'une hyperlipidémie était associée.

IV. — LA RÉTINITE CIRCINÉE

Sur le plan sémiologique, ce terme désigne une organisation de dépôts en guirlande autour de la région maculaire. D'abord punctiformes et isolés, ils s'élargissent et deviennent confluent pour réaliser finalement l'aspect circulaire d'où ils tirent leur nom.

Histologiquement, il s'agit d'« amas de lipophages agglomérés en foyers plus ou moins volumineux » (STREIFF et BABEL). BONAMOUR intègre ces lésions dans les dépôts lipidiques.

Nous avons plusieurs fois observé ce type de « rétinite » parmi nos hyperlipidémies ; l'un d'eux (Observation n° 15 ; planche II, photo n° 5) voit actuellement ces lésions régresser à la faveur d'une normalisation de son taux de lipides. MAC KAY a pu obtenir une amélioration chez des malades porteurs de telles altérations, grâce à une chute du cholestérol.

Enfin l'association habituelle à des signes d'athérosclérose ou au diabète nous amène à penser qu'il s'agit, là aussi, d'une manifestation des hyperlipidémies.

V. — LES VERRUCOSITÉS HYALINES

Encore parfois appelées druses ou corps colloïdes, elles désignent de petites taches jaunâtres, blanches ou grisâtres ; elles prédominent souvent au pôle postérieur, ou peuvent être retrouvées à l'« ora serrata ». STREIFF insiste sur l'importance de l'examen biomicroscopique du fond d'œil qui montre leur situation dans le plan pigmentaire et permet de les différencier des foyers de capillarose.

L'examen histologique constate la présence de mucopolysaccharides et de substances grasses en quantité variable. Ces modifications surviennent au niveau de la membrane de Bruch.

Les travaux de FRIEDMAN, sur l'« Etude clinique et anatomopathologique des globules lipidiques de la choroïde », viennent renforcer nos

présomptions sur le rôle des lipides dans ces manifestations :

— Sur le plan clinique, cet auteur constate la présence de globules réfractiles et blancs dans la choroïde ; quelques-uns apparaissent comme superficiels et pourraient être des druses.

— Histologiquement, son étude porte sur 100 cas, avec 15 observations durant la vie. Des globules graisseux ont été notés de façon courante dans les yeux séniles à tous les niveaux de la choroïde, mais surtout au niveau de la membrane de Bruch. Ces globules ont été retrouvés de façon plus fréquente chez les diabétiques.

VI. — LES DÉGÉNÉRESCENCES MACULAIRES SÉNILES

Certaines coïncidences histologiques, cliniques, thérapeutiques et génétiques amènent à penser que la relation hyperlipidémie - dégénérescence maculaire sénile pourrait être une voie de recherche intéressante.

1° Sur le plan histologique (STREIFF et BABEL), la plupart des auteurs sont aujourd'hui d'avis que les altérations dégénératives séniles de la macula sont provoquées par une insuffisance circulatoire, sinon due à l'artériosclérose, du moins fonctionnelle.

Qu'il s'agisse de dégénérescence sèche, ou humide, ou disciforme de la macula, on ne peut manquer d'être frappé par l'association fréquente à des verrucosités hyalines, des dépôts lipopigmentés, des cristaux de cholestérine, des hémorragies ou mêmes des micro-anévrysmes, toutes lésions qui ne vont pas sans rappeler celles des rétinopathies hyperlipidémiques.

2° Sur le plan clinique et biologique.

a) Parmi nos observations (Deuxième partie, chapitre II), quatre fois nous avons demandé un bilan lipidique sur un aspect ophtalmoscopique de dégénérescence maculaire sénile ; elles s'accompagnaient en effet chaque fois de dépôts punctiformes, et deux fois de microhémorragies.

— Dans 1 cas, il s'agissait de lésions dégénératives périmaculaires ; c'était une hyperlipidémie de type III (Observation n° 28) ;

— Dans 3 cas, de dégénérescence « sèche ». Parmi ceux-ci, on a découvert :

— 1 hyperlipidémie de type III avec diabète gras latent (Observation n° 20) ;

— 1 hyperlipidémie de type IV avec diabète gras latent (Observation n° 42) ;

— 1 bilan lipidique à la limite de la normale :
lipides totaux = 7,80 g/l;
cholestérol total = 2,80 g/l;
triglycérides = 1 g/l;
discrète augmentation des bêta-lipoprotéines.

Il pourrait donc s'agir d'une hyperlipidémie en phase de rémission.

Ainsi une hyperlipidémie certaine fut dépistée dans 3 cas sur 4.

b) Parmi les publications :

1) CERNEA et collaborateurs, chez 16 malades atteints de dégénérescence maculaire sénile, ont trouvé une augmentation des lipides totaux, avec une moyenne à 8,09 g/l, tandis que le lipidogramme montrait une augmentation des bêta-lipoprotéines.

Sur cette base, ils estiment qu'un trouble du métabolisme des lipides est à l'origine de telles lésions.

2) ALBRINK par contre, chez 11 patients porteurs de telles lésions, conclut que les lipides de ces malades, bien que supérieurs à la moyenne des adultes jeunes, ne sont pas augmentés de façon remarquable si on les compare avec les taux de personnes normales plus âgées.

Cette publication, même si elle repose sur un bilan lipidique imparfait (pas de dosage direct

des triglycérides, pas de lipidogramme) incite pourtant à se montrer prudent, et à ne pas porter de conclusions hâtives.

3° Sur le plan thérapeutique.

Nous avons obtenu jusqu'ici une seule amélioration nette (Observation n° 20) par un traitement en rapport avec l'hyperlipidémie en cause, associé à des protecteurs vasculaires, tant sur le plan anatomique que fonctionnel.

CERNEA, grâce à une thérapeutique associant héparine et traitement classique du trouble lipidique, rapporte une amélioration de la fonction visuelle dans 45 % des cas.

4° Sur le plan génétique.

D'après BEHR, la dégénérescence sénile de la macula serait héréditaire.

STREIFF et BABEL pensent que le facteur héréditaire peut jouer un rôle important, mais qu'il n'est pas le seul et que peuvent intervenir des troubles du métabolisme, des infections ou des troubles circulatoires ; ces facteurs pouvant, eux aussi d'ailleurs, être la conséquence d'une prédisposition héréditaire.

Une étude comparative de l'éventuelle hérédité des dégénérescences maculaires séniles et de l'hérédité des hyperlipidémies pourrait donc être digne d'intérêt.

EN RÉSUMÉ

Un certain nombre d'appellations ophtalmoscopiques (dépôts de cholestérol, capillarose, rétinite circinée, verrucosités hyalines) n'ont guère d'autre entité que sémiologique, mais ne sont pas rattachées à une quelconque étiologie. Il en est parmi elles qui relèvent certainement de formations lipidiques infiltrant telle ou telle couche optique et qui ne sont peut-être que les différents stades d'un même processus, dont les hyperlipidémies pourraient bien être la cause commune.

Diverses constatations nous amènent à évoquer le rôle possible des hyperlipidémies dans les dégénérescences maculaires séniles.

Les manifestations histologiques constituent cependant un argument de portée limitée, car elles peuvent fort bien ne révéler qu'un simple désordre local. C'est pourquoi une étude à la fois clinique, statistique, biologique, anatomopathologique et génétique semble seule susceptible d'apporter une réponse valable à ces problèmes.

QUATRIÈME PARTIE

APERÇU THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE I

MOYENS ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement des hyperlipidémies n'est pas univoque et à l'heure actuelle encore très discuté, au moins pour certaines formes d'entre elles. C'est pourquoi nous serons brefs et donnerons à titre indicatif la thérapeutique que nous avons généralement employée pour chaque type d'hyperlipidémie.

I. — TYPE I : HYPERCHYLOMICRONÉMIE OU HYPERGLYCÉRIDÉMIE DÉPENDANTE DES GRAISSES

Dans cette forme, le traitement est remarquablement efficace.

1° Le régime en est la base.

La restriction des graisses alimentaires (20 à 25 g par jour) entraîne une rémission spectaculaire des signes cliniques et biologiques. Elle constitue également un test de diagnostic capital.

2° Les drogues normolipémiantes n'ont d'autre intérêt, dans cette forme, que de permettre un régime plus large et mieux équilibré, comportant cependant un minimum de graisses.

On peut faire appel :

- à l'héparine, en injections intraveineuses discontinues ;
- au clofibrate qui semble bien agir sur les hyperglycéridémies.

II. — TYPE II : HYPERBÉTALIPOPROTÉINÉMIE OU HYPERCHOLESTÉROLÉMIE PURE

Dans les formes secondaires, il faut évidemment traiter la maladie causale.

Quant aux formes essentielles, la principale caractéristique de la thérapeutique est d'être décevante. Elle fait appel :

1° Au régime en premier chef.

Il comporte la restriction des lipides et principalement des aliments riches en cholestérol. Les acides gras saturés (ceux des graisses animales), hypercholestérolémiants, sont remplacés par les acides gras insaturés représentés par les huiles végétales (soja, maïs, tournesol), dont le rôle serait essentiellement de prévenir l'action hypercholestérolémiante des précédents.

2° Aux drogues dont la multiplicité témoigne du peu d'efficacité.

Parmi les moins inactives, citons :

- le clofibrate ou C.P.I.B.,
- la cholestyramine,
- l'acide nicotinique, souvent mal supporté,
- les œstrogènes dont les effets secondaires limitent l'emploi.

III. — TYPE III : HYPER-BÊTA ET PRÉ-BÊTA-LIPOPROTÉINÉMIE OU HYPERLIPIDÉMIE MIXTE

Là encore, bien sûr, dans les formes secondaires, il faut traiter la maladie en cause.

Dans les formes primitives, le traitement peut prétendre ici à une certaine efficacité, avec d'autant plus de chance que le rôle de facteurs exogènes a pu être mis en évidence.

1° Le régime reste la mesure essentielle.

On applique les règles diététiques habituelles :

- restriction des lipides et particulièrement des graisses saturées ;

- restriction des sucres en cas de trouble du métabolisme des hydrates de carbone ;
- réduction pondérale chez les sujets obèses.

2° Parmi les médicaments.

Le clofibrate est actuellement le plus réputé.

IV. — **TYPE IV : HYPER-PRÉ-BÊTA-LIOPROTEINÉMIE OU HYPERGLYCÉRIDÉMIE INDUITE PAR LES HYDRATES DE CARBONE**

Dans les formes secondaires ou d'accompagnement, on traite l'affection en cause. Dans les formes secondaires au diabète, il faut évidemment obtenir l'équilibre de ce diabète.

Dans les formes primitives, on fait appel :

1° Au régime :

— la restriction hydrocarbonée, en dehors de son rôle diagnostique, en constitue l'essentiel ;

— la réduction pondérale ne doit pas être négligée chez les obèses ;

— la suppression de l'alcool est de bonne règle.

2° Aux antidiabétiques.

Particulièrement sulfamides hypoglycémiants. Ils peuvent être nécessaires lorsque le seul régime n'apporte pas les résultats escomptés.

V. — **TYPE V : HYPER-PRÉ-BÊTA-LIOPROTEINÉMIE ET HYPERCHYLOMICRONÉMIE OU HYPERGLYCÉRIDÉMIE MIXTE**

Le traitement en est difficile, car il fait appel à un régime hypocalorique global visant à la fois les graisses et les hydrates de carbone.

La suppression de l'alcool s'impose également.

CHAPITRE II

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Dans ce chapitre, nous n'envisagerons que les résultats obtenus au point de vue ophtalmologique et grâce à une normalisation des perturbations lipidiques. Ils sont encore limités pour plusieurs raisons :

1) Dans bien des cas, il n'existe pas encore de traitement idéal des hyperlipidémies ;

2) Beaucoup de malades n'ont pas encore été revus ou suivis sur une période assez longue ;

3) Enfin, nous manquons de recul (14 mois au maximum) pour donner des résultats définitifs.

Néanmoins, quelques succès sont d'ores et déjà à signaler parmi les malades observés de façon régulière ; les rétinophotographies nous ont permis une appréciation objective. Nous verrons successivement :

- les améliorations,
- les états stationnaires,
- les aggravations.

I. — LES AMÉLIORATIONS

Elles sont au nombre de 8.

1° Dans le type I :

2 améliorations portant aussi bien sur les dépôts lipidiques, que sur les signes hémorragiques, qui existaient dans un cas.

L'acuité visuelle, peu perturbée au départ, est restée stationnaire dans un cas et s'est améliorée dans l'autre.

2° Dans le type II :

1 amélioration, qui a porté à la fois sur les dépôts, les hémorragies et l'acuité visuelle, alors

que les altérations étaient très importantes au départ.

3° Dans le type III :

5 améliorations, toutes chez des malades atteints de diabète gras latent ou patent :

- dans chaque cas, les dépôts ont régressé de façon nette ;
- chez les 3 malades présentant des hémorragies, ces lésions ont toujours eu tendance à régresser, voire à disparaître totalement dans un cas, où il existait une seule microhémorragie ;
- l'acuité visuelle s'est améliorée dans 3 cas, elle est restée stationnaire dans les deux autres cas.

II. — LES ÉTATS STATIONNAIRES

Ils ont été observés chez 3 malades porteurs d'une hyperlipidémie de type III :

— 1 n'avait pas de trouble du métabolisme des hydrates de carbone et son fond d'œil se résumait à des signes d'athérome ;

— 1 présentait un diabète gras latent ; les dépôts n'ont ni augmenté ni diminué de façon appréciable jusqu'alors ;

— le dernier, au contraire, présentait une rétinopathie lipidique du diabète (diabète gras patent). Cette rétinopathie, malgré un bon équilibre de son diabète, évoluait depuis quelques mois de façon très sévère. La découverte d'une hyperlipidémie et son traitement ont permis d'obtenir une stabilisation ; les exsudats commencent d'ailleurs à s'estomper depuis quelques semaines, mais la note hémorragique reste encore identique.

III. — LES AGGRAVATIONS

Une seule est à relater. Il s'agissait d'un diabète gras mal traité par insuline et porteur d'une rétinopathie sévère. Une brève phase d'amélioration concomitante au traitement normolipé-

miant a été suivie d'une importante flambée hémorragique à l'occasion d'une phase d'hypoglycémie.

EN RÉSUMÉ

Si l'on veut instituer un traitement valable des rétinopathies hyperlipidémiques, il n'importe pas seulement de porter le diagnostic d'hyperlipidémie, mais encore d'en définir le type.

Avec un recul n'excédant pas 14 mois, nous avons déjà pu obtenir ainsi 8 améliorations nettes et 3 stabilisations. La seule aggravation observée illustre bien les méfaits d'une thérapeutique mal adaptée.

CONCLUSIONS

Quarante-quatre observations d'hyperlipidémies, classées suivant la nomenclature proposée par FREDRICKSON, nous permettent d'aboutir aux conclusions suivantes :

I. - **La rétinopathie hyperlipidémique**, jusqu'ici méconnue, est en réalité une affection très fréquente. Elle se manifeste par trois signes principaux :

1° Les dépôts lipidiques ; c'est en pratique un signe nécessaire et suffisant ;

2) Les hémorragies et micro-anévrismes, fréquents ;

3) Les corps réfringents du vitré, qui peuvent venir compléter ce tableau.

II. - **Les altérations observées au fond d'œil.**

1° Elles sont un signe très fidèle d'hyperlipidémie.

La relation hyperlipidémies - lésions ophtalmoscopiques est statistiquement hautement significative ($p < 0,001$).

2° Elles sont souvent évocatrices du type d'hyperlipidémie en cause. Les plus caractéristiques nous semblent actuellement être les suivantes :

a) Pour le type I (hyperchylomicronémie ou hyperglycérémie dépendante des graisses) :

- dépôts punctiformes ;
- corps réfringents du vitré, surtout si leur densité est importante.

b) Pour le type II (hyper-bêta-lipoprotéinémie ou hypercholestérolémie pure) :

- dépôts en plage ;
- les hémorragies, quand elles existent, ayant plus volontiers l'aspect strié, en flammèches ou en flagues.

c) Pour le type III (hyper-bêta et pré-bêta-lipoprotéinémie ou hyperlipidémie mixte) :

- les dépôts de type punctiforme sont les plus fréquents. Ils peuvent s'associer par

ordre de préférence, d'abord avec des exsudats, puis avec des dépôts en plage ; ces deux derniers aspects, ayant toujours été rencontrés en association avec un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, permettent la différenciation avec le type I ;

- il en est de même pour les micro-anévrismes et les hémorragies, particulièrement sous forme de microhémorragies ou d'hémorragies de petite étendue, bien limitées ;

- les corps réfringents du vitré semblent plus rares et plus discrets que dans le type I.

d) Pour le type IV (hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie, ou hyperglycérémie dépendante des hydrates de carbone) :

- les dépôts punctiformes sont encore les plus fréquents, mais suivis de près par les exsudats et les dépôts en plage ;
- c'est dans ce type que les hémorragies et micro-anévrismes sont le plus souvent rencontrés.

Il n'existe pas de différence importante entre le type III dépendant des hydrates de carbone et le type IV. On peut simplement dire que le type IV entraîne des lésions chorioretiniennes habituellement plus sévères.

d) Pour le type V (hyper-pré-bêta-lipoprotéinémie et hyperchylomicronémie, ou hyperglycérémie mixte) :

Un seul cas de ce type ne nous permet pas de formuler une opinion.

Un fait important : ces lésions sont d'autant plus évocatrices du type d'hyperlipidémie en cause qu'elles sont associées chez le même malade.

III. - **La notion de rétinopathie diabétique** semble devoir être reconsidérée :

1° L'hyperlipidémie en constitue en effet la cause essentielle.

a) L'étude statistique démontre que la découverte d'une hyperlipidémie chez les sujets porteurs de rétinopathie diabétique est loin d'être fortuite.

Déjà IANNAcone et KORNERUP aboutissaient à la conclusion que la responsabilité de l'hyperlipidémie est statistiquement significative ($p < 0,05$) dans le genèse de cette rétinopathie.

Notre statistique montre de façon hautement significative ($p < 0,001$) que la rétinopathie est régulièrement présente chez les diabétiques hyperlipidémiques, et absente chez les diabétiques normolipidémiques.

b) Certains arguments histologiques le laissaient d'ailleurs déjà soupçonner.

c) Dès maintenant, quelques succès thérapeutiques laissent bien augurer de cette conception.

2° Cette conception, en effet, permet de comprendre certains faits jusqu'ici restés sans réponse :

a) Elle explique l'existence des rétinopathies pré-diabétiques, survenant quand la glycémie est encore à un taux normal mais les lipides circulants déjà augmentés.

b) Grâce à elle on pourrait concevoir pourquoi les hypoglycémies aggravent la rétinopathie diabétique.

C'est ainsi que la paroi artérielle privée d'énergie par une glycémie trop basse, devien-

drat incapable de résister à l'aggression des lipides en excès.

3° Les plus « toxiques » parmi ces lipides semblent être les triglycérides, et sur le plan des lipoprotéines, les bêta et surtout les pré-bêta-lipoprotéines.

C'est pourquoi le terme de « rétinopathie hyperlipidémique du diabète » semble mieux adapté que celui de rétinopathie diabétique.

IV. - **Les hyperlipidémies** sont peut-être la cause d'un certain nombre de lésions ophtalmoscopiques parmi lesquelles on peut essentiellement retenir : les dépôts de cholestérol, la capillarose rétinienne, la rétinite circinée et les verrucosités hyalines.

Diverses constatations nous amènent à évoquer le rôle possible de ces hyperlipidémies dans la genèse des dégénérescences maculaires séniles.

V. - **L'avenir thérapeutique** de ces rétinopathies hyperlipidémiques est intimement lié à celui des hyperlipidémies et au diagnostic du type d'hyperlipidémie en cause.

On peut dès à présent obtenir de bons résultats par un traitement bien conduit. On peut surtout évoquer l'espoir d'arriver enfin à traiter efficacement les rétinopathies rencontrées au cours du diabète.

Le Président de la Thèse :

F. CABANNE.

Vu et permis d'imprimer,

Dijon, le 2 octobre 1969.

Le Doyen,

F. CABANNE.

BIBLIOGRAPHIE

A

- ADLESBERG (D.) and EISLER (L.). — Circulating lipids in diabetes mellitus. *J.A.M.A.* 170, 1261-1265, 1959.
- AGARWAL (L.P.), MOHAN (M.), KHOSLA (P.K.), GUPTA (A.K.). — Synchysis scintillans or asteroïd bodies. *Orient. Arch. Ophthal.* 1, 3, 167-170, 1963.
- ALBRINK (M.J.). — Serum lipids in patients with senile macular dégénération. *Amer. J. Ophthal.* 55/4, 709-713, 1963.
- AMALRIC (P.). — La Rétinopathie diabétique. *Rev. Prat.* 19, 20/21, 2993-3015, 1969 (Paris).
- ANDERSON (B.), MAGOLLIS (G.), LYNN (W.S.). — Ocular lesions related to disturbances in fat metabolism. *Amer. J. Ophthal.* 45/4 part. II, 23-41, 1958.
- ANDREWS (J.S.). — The lipids of Arcus Senilis. *Arch. Ophthal.* 68-2, 264-266, 1962 (Chicago).
- ANTOINE (B.) et PATTE (D.). — Hyperlipidémie et hypercholestérolémie néphrotiques. *Vie Méd.* 46, 617-630, avril 1965.
- ASHTON (N.). — Retinal microaneurysms in the non diabetic subjects. *Brit. J. Ophthal.* 35, 4, 189-212, 1951.
- ASHTON (N.). — Arteriolar involment in diabetic retinopathy. *Brit. J. Ophthal.* 37, 5, 282-292, 1953.
- ASHTON (N.). — Diabetic Micro-angiopathy. *Adv. Ophthal.* 8, 1-84, 1958.
- ASHTON (N.). — Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Brit. J. Ophthal.* 47, 521-538, 1963.
- AYRAULT-JARRIER (M.) et POLONOVSKI (J.). — Données actuelles sur le métabolisme des lipoprotéines circulantes. *Rev. Prat.* 15, 31, 4035-4041, 1965 (Paris).

B

- BARD (L.A.). — Asteroïd Hyalitis. *Amer. J. Ophthal.* 58, 2, 239-242, 1964.
- BEAUMONT (J.L.), SWYNGHEDAUW (B.), BEAUMONT (V.), CLAUDE (J.R.), JACOTOT (B.). — Les hyperlipidémies des athéroscléreux. *Rev. Prat.* 15, 31, 4119-4130, 1965 (Paris).
- BEAUMONT (J.L.), JACOTOT (B.) et BEAUMONT (V.). — L'hyperlipidémie par auto-anticorps. Une cause d'athérosclérose. *Presse Méd.* 75, 46, 2315-2320, 1967.
- BEHR (C.). — Die Anatomie der « senilen Makula » — der senilen Form der makularen Heredodegeneration. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 67, 551-564, 1921.
- BLODI (F.C.), YARBROUGH (J.C.). — Ocular manifestations of familial hypercholesterolemia. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.* 40, 304-315, 1962.
- BLOODWORTH (J.M.B.). — Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, 11, 1, 1-22, 1962.
- BLOODWORTH (J.M.B.). — Diabetic Microangiopathy. *Diabetes*, 12, 2, 99-114, 1963.
- BONAMOUR (G.) et AUDIBERT (J.). — Dystrophies et dégénérescences cornéennes acquises et évolutives. *Enc. Méd.-Chir. Ophtal.* (3) 200 G-10, 1963.
- BONAMOUR (G.). — La Rétine. In *Ophtalmologie Clinique* 577-689, Edit. Doin, Paris, 1969.
- BONNET (P.), PAUFIQUE (L.) et BONAMOUR (G.). — Cristaux de Cholestérine au centre de la cornée avec gérontoxon. *S.O. Lyon*, 9 janvier 1934.
- BONNET (P.). — Altérations de la rétine en rapport avec les affectations générales. - Rapport présenté à la Soc. française d'Ophtal., le 18 mai 1947. Masson et Cie, édit., Paris, 1947.
- BONNET (P.). — Ophtalmologie clinique. Doin et Cie, édit., Paris, 1952.
- BOUCHON (J.P.) et DE GENNES (J.L.). — Hyperlipémie et pancréatite. *Vie Méd.* 46, 633-642, avril 1965.
- BOUR (H.). — Avant-propos. *Rev. Prat.* 15, 31, 4015-4019, 1965 (Paris).
- BOUR (H.). — Etiopathogénie du diabète sucré. *Rev. Prat.* 18, 26, 3679-3690, 1968 (Paris).
- BOUREL (M.), PAWLOTSKY (Y.), LENOIR (P.), LEGUILLY (Y.). — Etude sur les vitesses de sédimentation globulaire. *Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris*, 8, 3, 219-225, 1967.
- BALLA (J.), HOWAT (L.), WALTON (J.). — Cholesterol emboli in retinal arteries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 27, 144, 1964; in *Amer. J. Ophthal.* 58, 2, 344, 1964.

BOUVIER (C.A.). — Hyperlipémie et hémostasie. *Vie Méd.* 46, 645-662, avril 1965.

En bref, p. 5-12, janvier 1969. Compte rendu du troisième symposium international sur les drogues agissant sur le métabolisme des lipides. Milan, 9-12 septembre 1968.

BROCHIER (M.). — Traitement des hypertriglycéridémies. *Rev. méd. Tours* 2, 6, 514-516, 1968.

BROCK (N.), HOHORST (H.J.), SCHNEIDER (B.), SIEMS (G.). — *Arzneim - Forsch.* 14, 757, 1964.

BROOSER (G.). — Diabète et glaucome. — Société hongroise d'ophtalmologie, 1^{er} mars 1968; in *Ann. Oculist. Paris*, 202, 2, 182-3, 1969.

BURI (J.F.). — Métabolisme des lipides. *Rev. Prat.* 15, 25 bis, 393-401, 1965 (Paris).

C

Cahiers de Bibliographie thérapeutique française, n° 63, 71-72, 1968. Un danger pour l'artère : le sucre. Notions diététiques nouvelles sur l'athérosclérose.

CAIRD (F.I.), PIRIE (A.), RAMSELL (T.G.). — Diabetes and the eye. *Blackwell Scientific Publications*, Oxford and Edimbourg, 1969.

CARNIVET (J.) et MANTEL (O.). — Hyperlipidémies secondaires. *Rev. Prat.* 15, 31, 4061-4067, 1965 (Paris).

CERNEA (P.), POPESCU (C.), BRANISTEANU (M.). — Recherches biochimiques dans les dégénérescences maculaires séniles. *Oftalmologia*, Bucarest, 3, 211-219, 1963.

CHESTER (E.M.) and BANKER (B.Q.). — The role of lipid thrombi in the pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Arch. Int. Méd.* 120/4, 397-407, 1967.

CHIN (H.P.) and BLANKENHORN (D.H.). — *Clin. Chim. Acta.* 20, 305, 1968.

CLAUDE (J.R.). — Hypercholestérolémie et athérome. *Vie Méd.* 46, 665-674, avril 1965.

CLOAREC (M.). — Hypercholestérolémie, hyperlipémie et athérosclérose. *Vie Méd.* 46, 589-614, 1965.

COGAN (D.C.) and KUWABARA (T.). — Capillary shunts in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 12, 4, 293-300, 1963.

CONARD (V.). — Aspects de la physiologie du diabète. *Rev. Prat.* 18, 26, 3665-3667, 1968.

Concours médical, p. 7387-7397, 11 novembre 1967. — Les glucides sont-ils responsables de l'athérosclérose? (Analyse de la théorie de Kendall).

COOK (G.A.G.). — Role of fat emboli in diabetic retinopathy. *Brit. J. Ophthal.* 41, 741-745, 1957.

CULLEN (J.F.) and CONACHER (W.D.H.). — Idiopathic lipaemia retinalis. *Brit. J. Ophthal.* 49, 11-17, 1965.

CULLEN (J.F.). — Clofibrate in glaucoma. *Lancet*, 7521, 2, 892, 1967.

D

DARK (A.J.), RIZK (S.N.). — Progressive focal sclerosis of retinal arteries : a sequel to impaction of cholesterol emboli. *Brit. med. J.* 5535, 270-273, 1967.

DARNAUD (Ch.). — Diabète sucré et lipides. *Rev. Prat.* 15, 6, 679-690, 1965 (Paris).

DELAUNAY (A.). — Biochimie des lipides. *Vie Méd.* 46, 1083-1086, juin 1965.

DEMAILLY (Ph.), DEROT (M.). — Traitement des rétinopathies diabétiques graves par des perfusions de dextran de faible poids moléculaire. — Compte rendu à la Soc. française d'Ophtal. du 9 avril 1969; in *Ann. Oculist. Paris* 202, 7, 767, 1969.

DHERMY. — Etude pathogénique de la rétinite diabétique. — Thèse, 1950.

DOLE (V.P.), MEINERTZ (H.). — Microdétermination des acides gras libres du plasma et des tissus. *J. Biol. Chem.* 2595-99, 1960.

MCDONALD, BERNES, SPITZER. — *Fred. Proc.* 14, 733, 1955.

DORF (G.), BOUR (H.). — Les troubles de la glycorégulation au cours du diabète. Obésité et diabète. *Immex*, 449-456, avril 1969.

E

EGGSTSTEIN (M.). — *Klin. Wschr.* 44, 267, 1966.

EGGSTSTEIN (M.), KREUTZ (F.H.). — *Klin. Wschr.* 44, 262, 1966.

F

FINLEY (J.K.), BERKOWITZ (D.), CROLL (M.N.). — The physiological significance of gerontoxon. *Amer. med. Assoc. Sec. Ophthal. New-York*, June 28, 1961; in *Arch. Ophthal.* 66/2, 211-213, 1961 (Chicago).

FONTAINE (M.), ROUSSELLE (F.), CLAY (C.). — Rétinopathie diabétique. *Enc. Méd.-Chir. Ophtal.* (3) 240 F 10, 1967.

FRANCESCHETTI (A.), KLEIN (D.), BABEL (J.). — Les manifestations oculaires des troubles primitifs du métabolisme des lipides. Etude clinique, génétique et anatomopathologique. *Arquivos de Neuropsychiatria*, 13, 69-160, 1965.

FRASER (R.). — L'ablation de l'hypophyse dans le traitement de la rétinopathie diabétique. *Triangle* (Sandoz), vol VII, n° 1, 37-45, février 1967.

FREDRICKSON (D.S.), LEES (R.S.). — A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*, 31, 3, 321-327, mars 1965.

FREDRICKSON (D.S.), LÉVY (R.I.), LEES (R.S.). — Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanism and disorders. *New. Engl. J. Med.*, Jan. 5, 34-44, 1967.

FRIED (R.), HOEFLMAYR (J.). — *Klin. Wschr.* 41, 727, 1963.

FRIEDMAN (E.) and TAYLOR (R.S.). — Clinical and pathological study of choroidal lipid globules. *Arch. Ophthal.* 75, 334-336, March 1966.

FUKUDA (M.), TASAKA (Y.). — Diabetic retinopathy and glucose tolerance test. *Jap. J. Clin. Ophthal.* 19, 5, 637-641, 1965.

G

GADJOS (A.). — Données physiologiques et biochimiques concernant la lipémie et la cholestérolémie. *Vie Méd.* 46, 535-538, avril 1968.

GALETTI (F.). — *Clin. Chim. Acta*, 6, 749, 1961.

DE GENNES (J.L.). — Editorial (Hyperlipidémies, Hypercholestérolémies). *Vie Méd.* 46, 525-526, avril 1965.

DE GENNES (J.L.). — Les hyperlipidémies familiales. *Vie Méd.* 46, 541-562, avril 1965.

DE GENNES (J.L.) et MAUNAND (B.). — Les hypercholestérolémies familiales. *Rev. Prat.* 15, 31, 4068-94, 1965 (Paris).

DE GENNES (J.L.). — Examen d'un malade atteint d'hyperlipémie. *Rev. Prat.* 15, 31, 4043-58, 1965 (Paris).

DE GENNES (J.L.) et BOUCHON (J.P.). — Les hyperlipémies ou hyperglycéridémies idiopathiques. *Rev. Prat.* 15, 31, 4095-4116, 1965 (Paris).

GIRARD (M.), DECHOSAL (J.), ROUSSELET (F.). — Pratique d'électrophorèse sur papier en biologie clinique. — Doin et Cie, édit., Paris, 1958.

GODDE-JOLY (D.), BONNIN (D.). — La lipémie rétinienne. *Ann. Oculist. Paris*, 194, 8, 673-693, 1961.

GUY-GRAND (B.) et BOUR (H.). — Etude des acides gras libres et des triglycérides au cours des épreuves de glycorégulation. *Rev. Prat.* 18, 27, 4067-82, 1968 (Paris).

GUY-GRAND (B.). — Diabète et lipides. *Immex*, 427-432, avril 1969.

H

HALES (C.M.), RANDLE (P.J.). — Effect of low carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentration of glucose, non esterified fatty acid and insulin during tolerance test. *Lancet*, p. 790, 1963.

HANISCH (J.), BLUMENFELD (J.), HEGEDUS. — Rapport des lipéides sériques et du glaucome aigu. — Soc. hongr. ophtal., 25 février 1966; in *Ann. Oculist. Paris*, 199, 11, 1099, 1966.

HANOUNE (J.), SALTIEL (H.) et DE GENNES (J.L.). — Métabolisme des acides gras libres. *Rev. Prat.* 15, 31, 4133-44, 1965 (Paris).

HENKES (H.E.), HOUTSMULLER (A.J.). — Fundus diabeticus : An evaluation of the preretinitis stage. *Amer. J. Ophthal.* 60, 662, 1965.

HERVOUET (F.). — Travaux d'Anatomie pathologique oculaire. Quatrième série. *L'œil du diabétique*, p. 1-15. Masson et Cie, édit., Paris, 1968.

HOUTSMULLER (A.J.). — Traitement de la rétinopathie diabétique à l'Atromid-S. — Soc. Néerlandaise d'Ophtal., décembre 1966; in *Ann. Oculist.* 202, 3, 276, 1969.

I

IANNAcone (A.) and KORNERUP (T.). — Plasma lipids and diabetic retinopathy. *Acta Médica Scandinavia*, 148, 6, 411-416, 1954.

IANNAcone (A.) and MOLLERSTRÖM (J.). — Plasma and diabetic atherosclerosis. *Acta Médica Scandinavia* 148, 6, 417-424, 1954.

J

JACOTOT (B.). — Hypercholestérolémie xanthomateuse. *Gaz. méd. Fr.* 2, 7, 3069-74, 1966.

JACQUELINE (F.), GROULADE (J.), DRUFOUKA (B.). — *Rev. Rhum.* 21, 566, 1954.

K

KINGSBURY (K.J.). — The relation between glucose tolerance and atherosclerotic vascular disease. *Lancet*, 1374-79, 24 décembre 1966.

KLENKA (L.), KRAUS (H.), PUCHMAYER (V.) and HEYROVSKY (A.). — Bestehen Beziehungen zwischen dem beta - alpha Index der Serum lipoproteine und arteriosklerotischen Veränderungen des Augenhintergrundes. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 152, 225-233, 1968; in *Ann. Oculist. Paris*, 202, 7, 788, 1969.

KOHL (J.W.). — Serum and ocular cholesterol. *Trans. Pacif. C.s.t. Oto-Ophthal. Soc.* 45, 305-312, 1964.

KOJIMA (K.), AWAYA (J.), YOSHIDA (N.), KIRIBUCHI (K.), KANIE (Y.), SHIMOMURA (M.). — Studies of serum beta-lipoprotein with diabetes mellitus. *Folia Ophthal. Jap.* 14, 11, 473-478, 1963.

KREJCI (L.). — Scintillatio albescens - Asteroid hyaloid bodies. *C.s.l. Oftal.* 19/4, 262-266, 1963.

L

LABADIE (P.). — La vie du tissu adipeux. Sa régulation endocrinienne. *Rev. Prat.* 16, 31, 4203-4206, 1966.

LARCAN (A.). — Les hyperlipidémies essentielles. Leurs aspects cliniques et biologiques actuels. *Presse Méd.* 71, 47, 2243-46, 1963.

LARCAN (A.), CALAMAI (J.). — Effets des perfusions lipidiques intraveineuses. *Vie Méd.* 46, 677-691, avril 1965.

LARSEN (H.W.). — Diabetic retinopathy : an ophthalmoscopic study with a discussion of the morphologic changes and the pathogenic factors in this disease. *Acta Ophthal. (K.b.h.)*. Supplément 60, 1-89, 1930.

LAUDAT (Ph.). — Etat physico-chimique des lipides circulants. *Rev. Prat.* 15, 31, 4021-4032, 1965 (Paris).

LAUDAT (Ph.). — Problèmes des possibilités thérapeutiques des hyperlipémies et hypercholestérolémies. *Vie Méd.* 46, 577-580, 1965.

LEES (R.S.) and HATCH (F.T.). — Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin-containing buffer. *J. Lab. Clin. Méd.* 61, 518, 1963.

LEGRAND (P.Ph.). — Déformations pathologiques des images de microélectrophorèse du sérum sanguin. *Ann. Biol. Clin.* 14, 10/12, 1-7, 1956.

LEMAIRE (A.), LOEPER (J.) et ETIENNE (G. et J.). — Le facteur clarifiant. *Vie Méd.* 46, 1113-1120, septembre 1965.

LÉOPOLD (I.H.). — Diabetic retinopathy. *Conf. Had-donfield*, New Jersey, May 1-2, 1960.

LEPRAT (J.). — Les hypercholestérolémies des insuffisances thyroïdiennes. *Vie Méd.* 46, 583-586, avril 1965.

LOEPER (J.), TRICOT (R.), M^{lle} LOEPER (J.) et ROUFFY (J.). — Valeur du lipidogramme (technique de Lees et Hatch) joint au dosage des fractions lipidiques du sérum pour le dépistage et la classification des hyperlipoprotéinémies. (A propos de 100 sujets athéroscléreux.) *Presse Méd.* 77, 171-172, 1969.

LOEPER (J.), ROUFFY (J.) et M^{lle} LOEPER (J.). — Hyperlipoprotéinémies essentielles et manifestations ischémiques du sujet jeune. (A partir de 91 observations.) *Ann. Méd. Int.* 120, 4, 253-262, 1969.

LOUISOT (P.). — Biochimie des lipidoses primaires. *Rev. lyon. Méd.* 16, 17, 703-715, 1967.

M

MAMOU (H.). — Hyperlipémie essentielle. *Feuill. méd.* 7, 63, 1-12, 1961.

MARBLE (A.) et REES (S.B.). — Physiologie des microangiopathies du diabète. *Triangle* (Sandoz), vol. VII, n° 1, 21-30, fév. 1967.

Médicographies, n° 155, 3-13, fév. 1969. Les maladies lipidiques.

MIROUZE (J.), ORSETTI (A.). — Les hyperlipidémies au cours des diabètes. *Vie Méd.* 46, 565-575, avril 1965.

MIROUZE (J.) et MARY (P.). — Angiopathie diabétique. *Rev. prat.* 18, 26, 3735-46, 1968 (Paris).

MOONEY (A.J.). — Diabetic retinopathy. A challenge. *Brit. J. Ophthal.* 47, 513-520, 1963.

MOREAU (P.G.), MUGNERET (G.), COURVOISIER (F.), PICHON (P.). — Du fond d'œil au cours des hyperlipidémies. — Présenté à la Soc. Ophtal. Lyon, 20 octobre 1968. A paraître dans *Bull. Soc. Ophtal. française*.

MOREAU (P.G.), PICHON (P.). — Modifications chorio-rétiniennes au cours des hyperlipidémies. — Présenté à la Soc. française Ophtal., le 7 mai 1969. A paraître dans *Bull. Mém. Soc. franç. Ophtal.*, 1969.

MOSSE (A.). — La diététique des hyperlipémies et hypercholestérolémies. *Vie Méd.* 46, 693-697, avril 1965.

N

NEW (M.I.), ROBERTS (T.N.), BIEMAN (E.L.), READER (G.G.). — The significance of blood lipid alterations in diabetes mellitus. *Diabetes*, 12, 3, 208-212, 1963.

NOEL (G.). — Les états de prédiabète et de diabète latent. *Conf. lyon. Ophtal.* 95, 1-12, 1968.

NOLAN (J.) and CULLEN (J.F.). — Present status of clofibrate therapy. *Brit. J. Ophthal.* 53, 9-15, 1969.

O

ORBAN (T.), HANISCH (J.), VEREB (K.). — Neue Anschauung des Pathomechanismus des Glaucomanfalls. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 149, 6, 847-858, 1966.

P

PAUFIQUE (L.). — Les hémorragies rétinovitréennes du prédiabète révélées par l'hyperglycémie provoquée. *Arch. Soc. oftal. hisp.-amer.*, janvier 1956.

PAUFIQUE (L.) et GUINET (P.). — Les hémorragies rétinovitréennes du prédiabète révélées par l'hyperglycémie provoquée. *Soc. Ophtal. Lyon*, juin 1956.

PAUFIQUE (L.) et GUINET (P.). — Les hémorragies rétinovitréennes et la cataracte des états prédiabétiques. *Rev. lyon. Méd.* 933-939, octobre 1957.

PERDRIEL (G.), GAUDIN (J.) et CHEVALERAUD (J.). — L'arc dégénératif cornéen périlimbique. *Bull. Mém. Soc. franç. Ophtal.* 137-143, 1968.

PEZOLD (F.A.). — Lipide und Lipoproteide in Blutplasma. *Springer*, Berlin - Goettingen - Heidelberg, 1961.

PFEIFFER (E.F.) et ZIEGLER (R.). — L'état prédiabétique. *Triangle* (Sandoz), vol. VII, n° 1, 11-18, fév. 1967.

PICHON (P.). — Du fond d'œil au cours des hyperlipidémies. — Mémoire présenté pour le Concours de Médaille d'or de l'Internat des Hôpitaux de Dijon, le 12 décembre 1968.

POLONOVSKI (M.), BOULANGER (P.), MACHEBEUF (M.), ROCHE (J.). — Biochimie médicale. — Masson et Cie, édit., Paris, 1969.

POPE (C.H.). — Retinal capillary microaneurysms. A concept of pathogenesis, *Diabetes*, 9, 1, 9-13, 1960.

R

RAYNAUD (R.). — Considérations sur les hyperlipidémies et leurs aspects cliniques. *Rev. Méd. Tours*, 2, 6, 506-509, 1968.

RAYNAUD (Ph.). — Traitement des hypercholestérolémies. *Rev. Méd. Tours*, 2, 6, 509-514, 1968.

ROMANI (J.D.), BONNET-BOUTIER (M.), GOT (O.), BERNHEIM (R.). — Manifestations angiopathiques chez les diabétiques et chez les obèses. Etude comparative de leurs caractères et de leur fréquence. *Presse Méd.* 77, 18, 669-672, 1969.

S

SABBADINI (D.). — Le dépôt précoce de cristaux de cholestérol sur la rétine, signe de sénescence. *XVIII Concilium Ophtal 1958, Belgica, Acta*, vol. I, 430-432, 1958.

SARAUX (H.). — Le traitement actuel des rétinopathies diabétiques. *Année thér. clin. Ophtal.* 14, 47-63, 1963.

SAVAS (P.). — Cholesterol deposits on the retina. In *Ann. Ophthal. Athens*, 5, 2, 74, 1968.

SCHETTLER (G.). — Arteriosklerose. *Thieme*, Stuttgart, 1961.

SCHETTLER (G.). — *Z. Klin. Chem.* 1, 6, 1963.

SCHMIDT (F.H.). — *Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem.* 6, 156, 1968.

SCHON (H.) et ZELLER. — *Münch. med. Wschr.* 104, 2433, 1962.

SEARCY (R.L.), BERGQUIST (L.M.). — *J. Lipid. Res.* 1, 349, 1960.

STREIFF (E.B.) et BABEL (J.). — Gériatologie et gériatrie du fond d'œil. *Progrès en ophtalmologie*, vol. 13, 1-75. S. Karger, édit., Bâle, 1963.

STRELTSOVA (V.N.), SRIBNER (I.M.). — Altérations des vaisseaux du fond d'œil au cours du diabète sucré et leur rapport avec les modifications biochimiques du sérum sanguin (en russe). *Vestn. Oftal.* 79, 3, 74-77, 1966.

SWAHN (B.). — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 31, 677, 1952.

SWYNGHEDAUW (B.). — Les hyper et hypotriglycéri-démies. *Gaz. méd. Fr.* 2, 7, 3077-83, 1966.

T

THOMAS (Ch.), CORDIER (J.), DUPREZ (A.). — Les manifestations rétinienne de l'hyperlipémie essentielle. *Arch. Ophtal. Paris*, 23, 7, 649-654, 1963.

THOMAS (Ch.), CORDIER (J.), DUPREZ (A.). — L'intérêt de l'étude du courant granuleux dans l'hyperlipémie essentielle. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 63, 9/10, 550-551, 1963.

THOMAS (Ch.), CORDIER (J.), MARCHAL (H.). — Le courant granuleux veineux rétinien pathologique. *Arch. Ophtal. Paris*, 25, 1, 47-52, 1965.

THOMAS (P.K.) and SMITH (E.B.). — Ocular manifestations in idiopathic hyperlipaemia and xanthomatosis. *Brit. J. Ophthalmol.* 42, 501-506, 1958.

V

VAN HANDEL (E.) and ZILVERSMIT (D.B.). — Micro-method for the direct determination of serum triglycerides. *J. Lab. Clin. Med.* 152-157, juillet 1957.

VANNAS (S.), ESILA (R.), TUOVINEN (E.). — Observations of the effect of ethyl A-P chlorophenoxyisobutyrate (C.P.I.B.) therapy on serum lipid levels and on diabetic and some other retinopathies. *Acta Ophthalmol. (K.b.h.)* 46, 2, 162-170, 1968.

W

WACHTER (H.). — *Aerzt. Lab.* 11, 11, 1965.

WAREMBOURG (H.), BERTRAND (M.), SAILLARD (J.), SEZILLE (G.). — Les hyperlipidémies. Leur intérêt en pratique médicale courante. *Gaz. Hôp. Paris*, 34, 1481-1499, 10 déc. 1967.

WAREMBOURG (H.), BISERTE (G.), SAILLARD (J.), SEZILLE (G.), BERTRAND (M.). — Les hyperglycérémies. — Travaux du C.H.U. de Lille, janvier-février 1969.

WILCOX, WEETLAKE, HALEG, PETERSON. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 98, 718, 1958.

Y

YUDKIN (J.). — Dietary fat and dietary sugar in relation to ischaemic heart-disease and diabetes. — Levels of dietary sucrose in patients with occlusive atherosclerotic disease. *Lancet*, 4-8, 4 juillet 1964.

Z

ZOLLNER (N.), KIRSCH (K.). — *Z. ges. exp. Med.* 135, 545, 1962.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

Plan d'Etude	21
--------------------	----

PREMIÈRE PARTIE : RAPPEL SUR LES HYPERLIPIDÉMIES

Chapitre I : Quelques notions sur les lipides	25
I. — Définition	25
II. — Les acides gras	25
III. — Les fractions lipidiques	25
IV. — Les lipoprotéines	26
Résumé	28
Chapitre II : Rappel clinique	31
I. — Généralités	31
— La diversité des classifications proposées	31
— Les avantages de la classification de FREDRICKSON	31
II. — Etude Clinique	32
A - Type I	32
B - Type II	34
C - Type III	36
D - Type IV	38
E - Type V	39
Résumé	41
Chapitre III : Les signes ophtalmologiques classiques	43
— Le xanthélasma	43
— Le gérontoxon	43
— La lipémie rétinienne	44
— Le courant granuleux veineux rétinien pathologique	44
— Le synchisis scintillant et la hyalite astéroïde	44
— La mesure de la pression de l'artère centrale de la rétine	44
— L'examen de la conjonctive	44
— L'examen du fond d'œil	45
Résumé	45

DEUXIÈME PARTIE : OBSERVATIONS

Chapitre I : Méthodes de dosage	49
Chapitre II : Nos observations	53
Tableau des observations	58

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION

Chapitre I : Considérations générales	65
Chapitre II : Relations entre hyperlipidémies et altérations du fond d'œil ..	69
I. — Nos observations	69
II. — Les autres arguments	74
Résumé	75
Chapitre III : Rôle des lipides dans la rétinopathie diabétique	79
I. — Les arguments cliniques	79
II. — Les arguments histologiques	83
III. — Les arguments thérapeutiques	84
IV. — Fractions lipidiques responsables	84
V. — Aperçu pathogénique	85
Résumé	85
Chapitre IV : Fond d'œil, athérome et hyperlipidémies	87
Résumé	88
Chapitre V : Appellations ophtalmoscopiques diverses et hyperlipidémies.	89
Résumé	91
QUATRIÈME PARTIE : APERÇU THÉRAPEUTIQUE	
Chapitre I : Moyens et indications thérapeutiques	95
Chapitre II : Résultats thérapeutiques	97
Résumé	98
CONCLUSIONS	99
BIBLIOGRAPHIE	101

TABLE DES PLANCHES ET TABLEAUX

Planche I : Exemples de lipidogrammes	52
Planche II : Couleur	77
Planche III : Noir et blanc	78
Tableau I : Les lipides	29
Tableau II : Observations	58
Tableau III : Observations	60
Tableau IV : Signification du F.O. dans les hyperlipidémies	66
Tableau V : Relation hyperlipidémie - Aspects ophtalmoscopiques	71
Etude statistique.	
Tableau VI : Rôle de l'hyperlipidémie dans la rétinite diabétique	82
Etude statistique.	

